

UNIVERSITE DE CAEN

Année 1973

U.E.R. DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

Série E N°3

THESE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

par

Marie-Anne QUERMONNE

née le 7 février 1944

ASSISTANT TITULAIRE DE PHARMACODYNAMIE

MESURE DE LA CONDUCTIVITE ELECTRIQUE PALMAIRE CHEZ LA SOURIS

Application à l'étude pharmacologique des
anticholinergiques, des topiques anhidrotiques et
des psycholeptiques

soutenue le 11 juillet 1973

Jury :

Prof. R. MARCY Président

Prof. JR. BOISSIER

Prof. M. ROBBA

Prof. agr. B. FESTY

UNIVERSITE DE CAEN

Année 1973

U.E.R. DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

Série E N°3

THESE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

par

Marie-Anne QUERMONNE

née le 7 février 1944

ASSISTANT TITULAIRE DE PHARMACODYNAMIE

MESURE DE LA CONDUCTIVITE ELECTRIQUE PALMAIRE CHEZ LA SOURIS

Application à l'étude pharmacologique des
anticholinergiques, des topiques anhidrotiques et
des psycholeptiques

soutenue le ~~22 juin 1973~~ **11 JUL 1973**

Jury :

Prof. R. MARCY Président

Prof. JR. BOISSIER

Prof. M. ROBBA

Prof. agr. B. FESTY



U N I V E R S I T E

D E

C A E N

U.E.R des SCIENCES PHARMACEUTIQUES
.....

PROFESSEURS

MM. ROBBA , Directeur	Pharmacie Chimique
KOCH	Matière Médicale
LE TALAER	Toxicologie
MARCY	Pharmacodynamie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

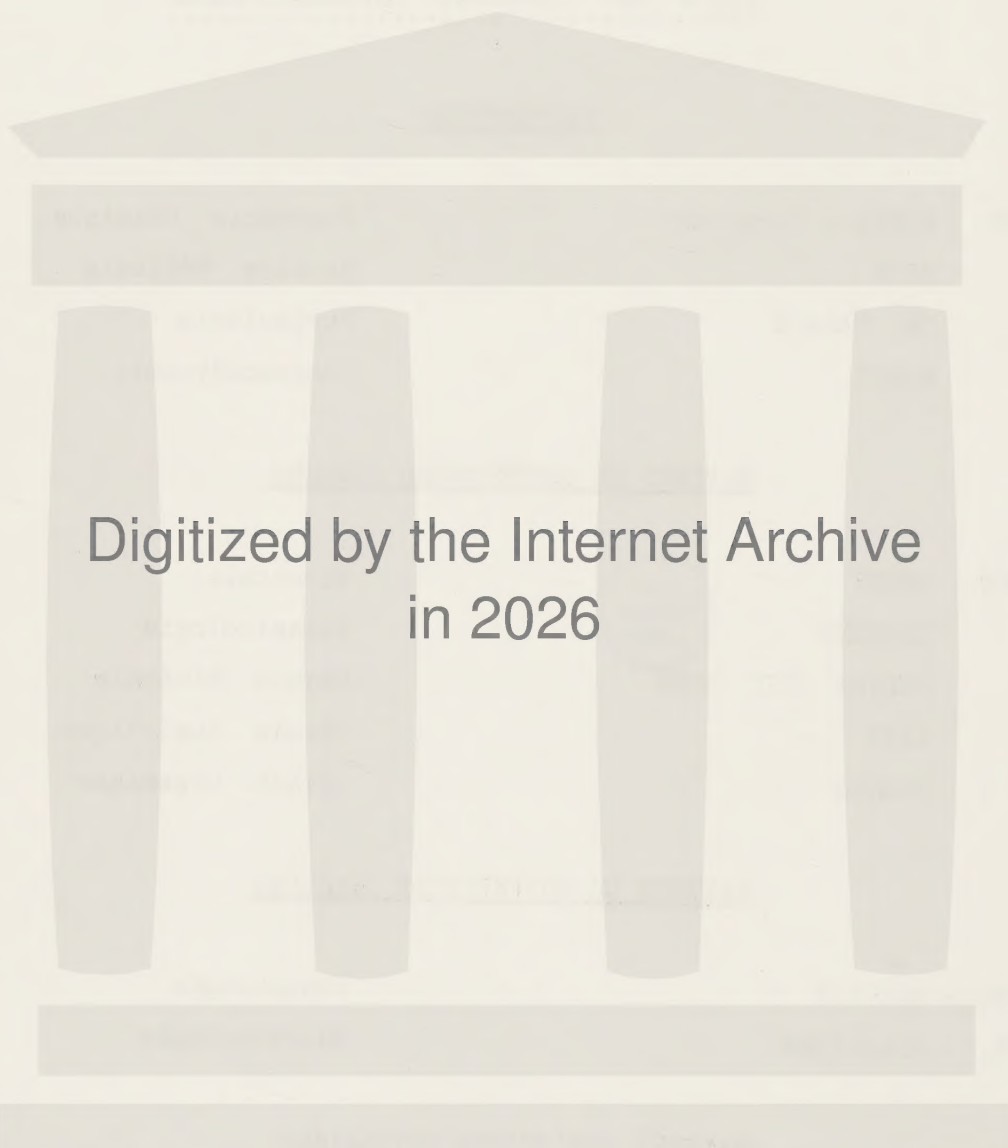
MM. FESTY	Biochimie
GEORGES	Parasitologie
NGUYEN HUY DUNG	Chimie Minérale
PAYS	Chimie Analytique
ROQUES	Chimie Organique

MAITRES DE CONFERENCES DELEGUES

Mlle MARCAIS	Physiologie
M. VILAGINES	Microbiologie

MAITRES ASSISTANTS TITULAIRES

MM. DAVID	Galénique
BOUKET	Biochimie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0001

- A la mémoire de mon Père,

le Docteur René QUERMONNE,

- A ma Mère,

- A ma Famille et à mes Amis.

- A Monsieur le Professeur MARCY,

Qui, nous ayant donné le goût de la recherche, nous a judicieusement guidée dans ce travail dont il fut l'instigateur.

Il a eu la très grande amabilité de nous conseiller dans la réalisation de cette thèse, nous faisant toujours bénéficier de sa docte compétence, ainsi que de la richesse et de la précision de son enseignement .

Qu'il veuille trouver, ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

- A Monsieur le Professeur BOISSIER,

Directeur de l'Unité de Neuro-Psycho-Pharmacologie
de l'I.N.S.E.R.M.

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur
d'examiner notre travail avec bienveillance.

Qu'il veuille bien agréer l'expression de nos sincères
et très vifs remerciements.

- A Monsieur le Professeur ROBBA

Directeur de l'U E R des Sciences Pharmaceutiques
de Caen.

Qui, après nous avoir fait bénéficier de son
enseignement, a eu l'insigne amabilité d'accepter
de faire partie de notre Jury.

En témoignage de notre profonde gratitude.

- A Monsieur le Professeur agrégé FESTY

qui a accepté de participer à l'examen de ce travail.

En hommage de notre vive reconnaissance.

- A nos Maîtres de l' U E R des Sciences Pharmaceutiques .

- A nos collègues du Laboratoire de Pharmacodynamie, pour l'amitié qu'elles nous ont manifestée et l'aide qu'elles nous ont apportée .

- Nous tenons à exprimer spécialement , ici, notre très grande reconnaissance , à Monsieur COTELLE , à Monsieur ELISSALDE , et à Madame BASSET pour le précieux concours et la collaboration efficace qu'ils nous ont apportés .

.....

L'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

.....

INTRODUCTION

INTRODUCTION

- Les phénomènes bioélectriques constituent un élément fondamental de la vie et représentent un aspect important de ses manifestations. Nés au niveau de la cellule - potentiel de membrane, potentiel d'action - ces phénomènes s'organisent et se compliquent au niveau de l'organe - électrocardiogramme, électroencéphalogramme - et peuvent être captés au niveau des téguments externes de l'organisme. Mais ces derniers sont eux-mêmes le siège de variations de potentiel qui leur sont propres, c'est-à-dire d'une activité électrodermale. Le courant électrique correspondant est appelé courant endosomatique.

- S'opposant à celui-ci, le courant exosomatique est un courant fourni par une source extérieure à l'organisme que l'on applique en des points superficiels de celui-ci pour connaître et mesurer la conductance de la peau. Bien que d'origine différente, les courants endo- et exosomatiques varient parallèlement, si bien que l'exploration de l'activité électrodermale peut se faire (BLOCH, 1965) (FORBES, 1964), et a été faite indifféremment soit par mesure de la résistance ou de l'impédance de la peau soit par celle du potentiel cutané.

- Les travaux sur l'activité électrodermale ont débuté dans les dix dernières années du XIXe siècle. NEUMANN et BLANTON (1970) ont excellemment fait l'historique des recherches initiales couvrant la période de 1879 à 1910. Leur étude rend en particulier justice au rôle de pionnier des auteurs français VIGOUROUX et FERE qui, à la Salpêtrière, furent élèves de DUCHENNE de Boulogne et de CHARCOT. Leurs travaux et ceux de l'allemand HERMANN constituent les bases originales de la recherche électrodermale qui fut développée ensuite par les suisses MUELLER et VERAGUTH ; les publications de TARCHANOFF apparaissant maintenant comme non-originales.

- Pendant la période de 1910 à 1970 (DARROW, GULLICKSON, 1970), ce sont surtout des auteurs américains qui étudièrent l'activité électrodermale. Parmi ceux-ci DARROW est certainement celui qui a apporté la contribution la plus importante. Cependant, il faut citer aussi un travail

français très approfondi, celui de BLOCH (1965).

- C'est essentiellement au niveau des faces cutanées palmaire et plantaire que l'activité électrodermale est étudiée. En effet, les mammifères utilisables au laboratoire (chien, chat, rat, souris) ne présentent de glandes sudoripares* qu'à ces niveaux. En outre, chez ces animaux, comme chez l'homme, la sécrétion palmaire et plantaire sudorale dont découle l'activité électrodermale n'intervient pas dans la thermorégulation. Par contre, elle est stimulée par des processus émotionnels et des variations de la vigilance (KUNO, 1934) (SILVERMAN, POWELL, 1944 - a-b) (CHALMERS, KEELE, 1952). De ce fait, l'activité électrodermale palmaire constitue le reflet de certaines activités centrales et peut servir à apprécier l'activité de médicaments du système nerveux central. Mais, la sécrétion sudorale et, par conséquent, l'activité électrodermale sont contrôlées plus directement par le système neuro-végétatif. Aussi l'activité électrodermale peut-elle constituer également un élément d'information sur les effets des produits agissant dans le domaine neuro-végétatif. Par ailleurs, une action au niveau même de la peau, sur les glandes sudoripares - principales responsables de l'activité électrodermale - est décelable d'après les modifications de celle-ci, ce qui rend possible l'étude pharmacologique de certains topiques cutanés.

- Nous avons exploré ces trois directions de recherche, telles qu'elles viennent d'être définies, au moyen d'une méthode originale - et de ses variantes d'application - permettant l'évaluation rapide et quantitative de la conductivité palmaire chez la souris. Le plan adopté pour la relation de nos travaux, outre l'exposé initial de généralités, comporte trois parties correspondant successivement à l'étude des anticholinergiques, puis à celle des topiques anhidrotiques et enfin à celle des psycholeptiques. Dans chacune de ces parties sont rappelés d'abord les éléments nécessaires à la compréhension des problèmes en cause ; puis la mise au point de la méthode est expliquée. Cette dernière ^{est} alors décrite. Après quoi, les résultats obtenus sont exposés puis discutés.

* au moins en ce qui concerne les glandes eccrines.

CHAPITRE I

GENERALITES

CHAPITRE 1

GENERALITES

I. - ORIGINE DE LA CONDUCTIVITE ELECTRIQUE CUTANEE

- Depuis longtemps (RICHTER, 1926) (DENSHAM, WELLS, 1927), l'origine de la résistance électrique cutanée (electrical skin resistance : E S R) a été située au niveau de l'épiderme. Très tôt aussi (DARROW, 1927), une correspondance entre l'activité des glandes sudoripares et la conductivité cutanée a été observée. Si les variations du potentiel cutané sont liées à la sécrétion sudorale, il semble bien qu'elles prennent naissance au niveau de l'épiderme plutôt qu'à celui des glandes sudoripares elles-mêmes (WILCOTT, 1959) ; par contre la conductivité cutanée palmaire dépend essentiellement des glandes sudoripares (RICHTER; 1929) et de leur activité (MARTIN, VENABLES, 1966).

- Il existe une relation linéaire entre la conductance d'une part et l'intensité de la transpiration (DARROW, 1934) ou le nombre des glandes actives (THOMAS, KORR, 1957), d'autre part. Une corrélation statistiquement significative entre la sécrétion sudorale et l'augmentation de la conductivité électrique palmaire (C E P) a été également démontrée par WILCOTT (1962) (1967). Plus précisément, l'augmentation de conductivité traduirait le remplissage des canaux sudoripares par la sueur (LLOYD, 1961 - a).

- Si l'origine sudorale de la C E P paraît bien établie, il n'en demeure pas moins que pour certains auteurs (FERE, 1888) (VIGOUROUX, 1888) (AVELING, Mc DOWALL, 1925) (DENSHAM, WELLS, 1927) (CARMICHAEL et al, 1941) il s'agit d'un phénomène d'ordre circulatoire. Pourtant, l'occlusion artérielle n'a que des effets légers sur la C E P (WILCOTT, 1958-b) et ceux-ci peuvent être interprétés comme résultant de la faible diminution de réponse enregistrée au niveau des glandes sudoripares en ischémie (COLLINS et al, 1959).

- Cependant encore, l'adrénaline et l'acétylcholine augmentent toutes deux la C E P tout en produisant l'une une vasoconstriction, l'autre une vasodilatation. Enfin, dernier argument, des variations électriques et circulatoires ont pu être provoquées indépendamment l'une de l'autre au niveau de la patte du chat (PROUT et al, 1965). Par conséquent, l'origine sudorale des variations de la C E P paraît bien établie.

II. - METHODES D'EVALUATION DE LA SECRETION SUDORALE

NON FONDEES SUR LA CONDUCTIVITE ELECTRIQUE CUTANEE.

- Dans la mesure où la conductivité électrique cutanée est liée au fonctionnement des glandes sudoripares, il nous a semblé intéressant de décrire les autres méthodes qui permettent d'évaluer la sécrétion sudorale d'autant que plusieurs d'entre elles ont été appliquées parallèlement aux techniques de conductivité.

A. - Méthodes morphologiques

- Un premier groupe de méthodes, que l'on peut qualifier de "morphologiques" visualisent l'excrétion de la sueur au niveau des pores sudoripares. La première méthode décrite semble être celle de JURGENSEN (1924) où l'auteur examinait la peau au microscope après l'avoir enduite d'huile de cèdre additionnée d'un colorant. Mais peu de temps après, MINOR (1927) décrivait une méthode qui a été très employée. Dans celle-ci, la peau est badigeonnée avec de l'alcool iodé puis, après évaporation de l'alcool, recouverte par de la poudre d'amidon dont les grains se colorent alors en bleu au niveau des pores en activité. Cette méthode a été reprise par WILKINS et al (1938) et COON et ROTHMAN (1941). Sans d'ailleurs citer MINOR, des auteurs japonais (WADA, TAKAGAKI, 1948), (NINAGAWA, 1956) décrivent une technique très voisine, où l'amidon est appliqué sous la forme d'une suspension dans l'huile de ricin. L'examen de la peau ainsi traitée peut se faire au stéréo-microscope (HAYASHI, 1968). Pour sa part, RANDALL (1946-a,b) exploite le fait que certains papiers sont imprégnés d'amidon lors de leur fabrication. Par contact avec la peau, badigeonnée préalablement à l'alcool iodé, on obtient ainsi l'impression des pores excréant de la sueur. En raison du risque d'irritation de la peau par l'iode, DOLE et THAYSEN (1953) appliquent au contraire la solution d'amidon sur la peau et déposent ensuite au même niveau le papier imprégné d'iode. Quant à DUTTA (1967), il utilise du papier ordinaire qu'il soumet, après empreinte, à des vapeurs d'iode.

- Lorsque la peau est pigmentée*, on peut se contenter d'appliquer sur elle une émulsion d'amidon dans de l'huile de ricin (WADA, TAKAGAKI, 1948) ou une silicone fluide additionnée de blanc de titane (TAKAHASHI, 1964). Inversement, avec une peau claire il est possible d'utiliser du noir soudan émulsionné dans de l'huile de vaseline (QUATRALE, LADEN, 1968).

- En badigeonnant la peau avec une solution alcoolique de chlorure ferrique, il est possible , après évaporation de celle-ci, de réaliser une empreinte de la peau en appliquant à son niveau un papier imprégné d'acide tannique (SILVERMAN, POWELL, 1944) (BELL, EVANS, 1956) (FERREIRA, WINTER, 1963). L'empreinte est d'autant plus sombre que la sécrétion sudorale est plus importante (BRUTTEN, 1959). Ces empreintes peuvent être lues au densitomètre (GLADSTONE, 1949) (MOWRER, 1953) (BIXENSTINE, 1955).

- Si l'on saupoudre la peau avec des colorants dont la couleur en poudre est différente de celle qu'ils ont en solution, les zones en état d'activité sudorale apparaissent sous forme de taches colorées (GUTTMAN, 1940) (MANUILA, 1950) (SHELLEY, HORVARTH, 1951) (HERRMANN et al, 1952). En employant une solution d'aldéhyde o- phtalique, réactif de NH_4^+ , les orifices des pores sudoripares apparaissent colorés en noir (JUHLIN, SHELLEY, 1967). La méthode d'EYMARD et al (1972) est fondée sur un même principe, la réalisation d'une réaction chimique avec un constituant de la sueur. Dans le cas présent, les auteurs utilisent un papier réactif aux ions Cl^- . Après contact avec la peau, ils apprécient l'importance de la sécrétion sudorale d'après l'intensité de coloration de l'empreinte.

- On peut aussi colorer la sueur avant qu'elle ne soit excrétée soit par injection I.D. (HURLEY, WITKOWSKI, 1961) ou ionophorèse (SATO, DOBSON, 1969) de bleu de méthylène.

- La méthode hygrophotographique (SIVADJIAN, 1952 - a,b, 1953, 1956, 1960, 1961, 1963-a,b, 1965-a,b,c,d, 1967, 1970-a,b) est fondée sur l'utilisation d'un film photographique spécialement traité pour devenir sensible à l'humidité. Elle donne, de la sorte, une impression des pores

* LLOYD (1959-b) examine directement les gouttelettes de sueur sécrétées au niveau des coussinets plantaires de chats à peau noire.

sudoripares en activité.

- Des empreintes de la peau ont été également réalisées avec des matériaux plastiques : formvar graphité (SUTARMAN, THOMSON, 1952) (Mc KINNON et al 1954, 1962) ou silicone (SARKANY, 1962, 1964, 1968). Ces empreintes sont examinées au microscope* (HELLON, LIND, 1956) ou après microphotographie (SARKANY), elles sont projetées sur écran où l'on peut compter les pores en activité (HARRIS et al, 1972).

B. - Méthodes quantitatives

- Le deuxième groupe de méthodes évalue la quantité de sueur sécrétée. Celle-ci peut être obtenue par pesée des sujets avant et après la période de transpiration. (TAYLOR, BUETTNER, 1953) (WEBB et al, 1957) (FOX et al, 1962, 1964) (COLLINS et al, 1966) (CRAIG et al, 1969). Mais ces procédés sont utilisés uniquement dans les travaux portant sur la transpiration thermique. On recueille la sueur dans des gants de caoutchouc (LOBITZ, 1948), une enveloppe de matière plastique (FOSTER, 1961), un sac imperméable (FOX et al, 1962, 1963) (WILKINSON et al, 1971) ou encore une capsule spéciale (SCHWARTZ, THAYSEN, 1956) (JOHNSON et al, 1969). Toutefois, il s'agit plus souvent d'un recueil pour analyses que pour évaluation du volume sécrété. Dans ce dernier cas, on dispose plutôt sur la peau des disques (FASCIOLO et al, 1969) ou des bandelettes de papier filtre (GIBINSKI et al, 1971), (TAYLOR et al, 1969) de poids connu que l'on pèse après leur contact avec la peau.

- L'intensité de la sécrétion sudorale peut être évaluée aussi par une méthode colorimétrique fondée sur le changement de coloration du chlorure de cobalt anhydre contenu dans du silicagel (Mc CLEARY, 1953) (LATIES, 1959).

- Mais les méthodes les plus précises sont celles où l'on détermine l'humidité relative dans l'atmosphère sus-jacente à la peau. En appliquant hermétiquement une capsule sur la peau, on délimite une enceinte dont le degré hygrométrique de son atmosphère peut renseigner sur l'intensité de la sécrétion sudorale de la peau sous-jacente. Si l'atmosphère de la

* Ces empreintes, après réplique en araldite peuvent même être examinées au microscope électronique (JOHNSON et al, 1970)

capsule n'était pas renouvelée, celle-ci serait vite saturée et la sueur s'accumulerait sur la peau ; aucune mesure ne serait plus possible. Aussi doit-elle être renouvelée selon un rythme constant, le réglage de ce flux devant être naturellement très précis.

- La mesure de l'humidité de l'atmosphère de la capsule a d'abord été réalisée par absorption sur papier filtre (BRUSILOV, MUNGER, 1962) (FASCIOLO et al, 1969), ou sur chlorure de calcium (KUNO, 1934) (FELSHER, ROTHMAN, 1945) (MONASH, BLANK, 1958), chlorure de lithium (BULLARD, 1962), acide sulfurique (TANEJA, 1956) ou mieux après condensation par réfrigération (NEUMANN et al, 1941).

- Il est possible aussi, à l'aide d'une thermistance, de mesurer la chute de température liée à l'évaporation de la sueur sécrétée (Mc LEAN, 1963) (ADAMS, VAUGHAN, 1965) (ROBERTSHAW, 1968). Mais la meilleure détermination de la mesure paraît être la mesure directe de la vapeur d'eau de l'atmosphère de la capsule par des analyseurs à infra-rouge (BREBNER, 1961, 1964) (BELDING, 1962) (COLLINS et al, 1966) (FOSTER et al, 1967-b, 1967-c, 1970, 1971-a, b) ou d'hygromètres électriques dont la conductivité varie avec le degré d'humidité (DARROW, 1934-a) (ROSENBERG et al, 1962) (SULZ BERGER, HERMAN, 1954) (BLANK et al, 1962) (BULLARD, 1962, 1964) (CUSTANCE, 1962) (VAN GASSELT, VIERHOUT 1963) (BETTLEY, GRICE, 1965) (GORDON, MAIBACH, 1965, 1966) (VAN BEAUMONT et al, 1966) (Mc INTYRE et al, 1968) (SHAHIDULLAH, 1969) (COGGINS, GRIFFIN, 1970) (WARNDORFF, 1970). Il existe également une méthode de mesure de la sécrétion sudorale fondée sur l'électrolyse de l'eau (WILCOTT, 1962)

Remarque

- Afin que le lecteur dispose d'éléments de jugement, nous avons reproduit (figure 1 - 1) certaines images obtenues avec les méthodes "morphologiques". D'une façon générale, l'utilisation d'un réactif en phase huileuse (voir HARRIS et al, 1972) supprime la coalescence des gouttes de sueur et améliore ainsi considérablement la numération des pores actifs. Mais celle-ci, pour être précise, doit être faite au stéréomicroscope ou sur un agrandissement photographique. Quant aux méthodes employant des papiers réactifs appliqués sur la peau, elles ne peuvent donner que des évaluations approximatives de l'intensité de la sécrétion sudorale.

METHODES MORPHOLOGIQUES
.....

Technique à l'acide tannique de SILVERMAN



Technique hygrophotographique de SIVADJIAN



- a) front paw of the rat, normal transpiration.
 b) hind paw, normal transpiration.
 c) and d) no transpiration under the effect of Primmide (5 mg/kg).
 e) and g) slight uptake of transpiration in the injected paw only, after local injection of acetylcholine (40 mg/kg). In f) and h) no-transpiration-permited.

CHAPITRE II

ETUDE DES ANTICHOLINERGIQUES

CHAPITRE 2

ETUDE DES ANTICHOLINERGIQUES

I. - PHARMACOLOGIE DE LA SECRETION SUDORALE

A. - Stimulation de la sécrétion.

- Les glandes sudoripares eccrines ont une innervation sympathique (LANGLEY, 1891, 1892). Celle-ci est démontrée par l'abaissement extrêmement important de la C E P succédant à la sympathectomie cervicale* (RICHTER, LEVINE, 1937). Cependant on sait, depuis DALE et FELDBERG (1934) que, par exception à la règle, les fibres post-ganglionnaires innervent les glandes sudoripares ne sont pas adrénérergiques mais cholinergiques. De son côté, l'histoenzymologie apporte une preuve indirecte du mécanisme cholinergique des glandes sudoripares. En effet, la présence de cholinestérase a été démontrée au niveau des fibres nerveuses innervant les glandes sudoripares eccrines chez l'homme, le singe, le chien, le chat et le rat (HELLMANN, 1951, 1952, 1955) (HURLEY et al, 1953) (HASHIMOTO et al, 1963) (AOKI, 1964)

- Chez l'homme, les glandes sudoripares sont stimulées par l'acétylcholine qui, injectée directement à leur niveau (injection I.D. de 0,1 ml d'une solution à 1/1000), entraîne une sécrétion sudorale locale (KAHN, ROTHMAN , 1942). Cette réaction est due à l'effet muscarinique direct de l'acétylcholine ; mais, d'après ROTHMAN et COON (1940), l'acétylcholine pourrait agir, en outre, selon un pseudo-réflexe d'axone, par son effet nicotinique au niveau des fibres post-ganglionnaires innervant les glandes (WADA et al, 1952) (RANDALL, KIMURA, 1955). La dose active minimale est 10 μ g/ml et la dose provoquant une sudation maximale est de 1 mg/ml chez les sujets humains normaux (CHALMERS, KEELE, 1952) (COLLINS et al, 1959-a) (HURLEY, 1961-a) ; mais ces doses sont abaissées dans les dermatoses atopiques (WARNDORFF, 1970), ce qui indique une sensibilité plus grande dans ce cas des effecteurs sudoripares au médiateur cholinergique.

* Chez le cheval où les glandes sudoripares sont du type apocrine, la déner-
vation sympathique aboutit au contraire à une transpiration profuse et
prolongée. (EVANS, 1956-a)

- Une sécrétion sudorale locale est également provoquée par injection S.C. du médiateur cholinergique au niveau des coussinets plantaires du chien, chez lequel les concentrations actives minimale et optimale sont respectivement 10^{-10} et 10^{-9} (TAKAHASHI, 1964), ainsi qu'au niveau de la face plantaire du rat (SIVADJIAN et al, 1963-a) et de la souris (SIVADJIAN et al, 1965-c). Chez le cheval, une réponse sudorale est obtenue par l'injection I.D. d'acétylcholine aux concentrations de 10^{-4} à 10^{-7} (AOKI et al, 1959) (EVANS, SMITH, 1956).

- Naturellement, l'effet de l'acétylcholine est majoré par les inhibiteurs de la cholinestérase (CHALMERS, KEELE, 1952).

- Les parasympathomimétiques induisent également une réponse sudorale chez diverses espèces animales (homme, chien, chat, souris, cheval, mouton). Les produits qui ont été essayés sont la méthacholine (THAYSEN, SCHWARTZ, 1955) (COLLINS et al, 1959-a) (BRUSILOV, MUNGER, 1962) (TAKAHASHI, 1964) (GORDON, MAIBACH, 1966) (HAYASHI, 1968) (JOHNSON et al, 1969), le carbachol (EVANS, SMITH, 1956-a) (TAKAHASHI, 1964) (HAYASHI, 1968) (JOHNSON, 1971), le béthanecol (MARCY et al, 1973), la pilocarpine (HINSEY, CUTTING, 1934) (WILSON, 1934) (EVANS, SMITH, 1956-a) (TAKAHASHI, 1964), (MARCY et al, 1973-c)

- De leur côté, les excito-ganglionnaires stimulent aussi la sécrétion sudorale. Il en est ainsi de la nicotine soit en solution (COON, ROTHMAN, 1941), soit sous forme de fumée de tabac (SIVADJIAN, 1956) et du diméthylphényl-piperazinium (DMPP) (MARCY et al, 1973).

- Cependant, si les glandes sudoripares répondent aux agents cholinergiques, elles réagissent également aux substances adrénergiques. Bien qu'il ait d'abord été admis que l'adrénaline diminuait la CEP (O'LEARY, 1932) (Mc DOWALL, 1933) (DARROW, 1936-a), tous les auteurs s'accordent actuellement pour reconnaître que l'injection I.D. d'adrénaline est responsable d'une sécrétion sudorale focale (HAIMOVICI, 1950) (WADA, 1950) (CHALMERS et al, 1951) (SONNENSCHNEIN et al, 1951) (AOKI, 1955) (RANDALL, KIMURA, 1955) (COLLINS et al, 1959-a) (TAKAHASHI, 1964) (FOSTER et al, 1967-1970) (DUTTA, 1967).

- Le mécanisme d'action de l'adrénaline ne paraît pas résulter simplement d'un effet contracturant sur le myoépithélium glandulaire mais bien d'une stimulation de la sécrétion elle-même (HURLEY, 1961-a).

L'effet stimulant montré par l'adrénaline se retrouve chez des α - adrénergiques (noradrénaline) ainsi que chez des β - adrénergiques (isoprénaline) (EVANS, SMITH, 1956-a) (TAKAHASHI, 1964) (WARNDORFF, 1971).

- Il faut cependant remarquer que, si l'injection I.V. d'adrénaline stimule bien la sécrétion des glandes sudoripares apocrines du cheval (EVANS et al, 1956-a-b) et du chien (IWABUCHI, 1967), elle ne semble pas avoir d'effet sécrétoire sur les glandes eccrines (BARCROFT, SWAN, 1953) (FOSTER et al, 1967-c). Par voie intra-artérielle toutefois, la perfusion d'adrénaline (2-10 μ g/minute) stimule très nettement la sécrétion sudorale au niveau de l'avant-bras (sécrétion eccrine).

- Toujours en I.V., la néosynéphrine entraîne une réaction sudorale modérée (HAIMOVICI, 1948). Par voie I.P. et toutefois chez la souris, avec un autre α - sympathomimétique, l'éphédrine, nous n'avons pas noté d'augmentation de la CEP. Bien au contraire, cet alcaloïde est responsable d'un abaissement de la CEP proportionnel à la dose administrée (MARCY, QUERMONNE, 1973).

B. - Inhibition de la sécrétion

- Les stimulants de la sécrétion - acétylcholine et adrénaline - peuvent parfois également inhiber localement la sécrétion sudorale lorsqu'ils sont injectés en I.D. (SONNENSCHNEIN et al, 1951). Mis à part ce cas particulier, les inhibiteurs de la sécrétion sudorale sont les anti-cholinergiques comme l'atropine. Cet alcaloïde s'oppose à la sudation provoquée par des agents cholinergiques ainsi qu'à la sudation thermique (CHALMERS, KEELE, 1951) mais non à la sécrétion sudorale déclenchée par la nor-adrénaline (SONNENSCHNEIN et al, 1951).

- Les ganglioplégiques du groupe méthonium s'opposent aussi à la sécrétion sudorale (PATON, ZAIMIS, 1948, 1951) (BURT, GRAHAM, 1950).

- Les adrénolytiques, comme la dibénamine* (HAIMOVICI, 1950), les alcaloïdes de l'ergot de seigle, le pipéroxane, la tolazoline (CHALMERS KEELE, 1951), la phénoxybenzamine, le brétylium**, la guanethidine

* L'activité de la dibénamine n'a pas été retrouvée par FOSTER et WEINER (1970)

** Le brétylium exerce un effet inconstant

(SONNENSCHNEIN et al, 1951) (FOSTER, 1967-a) (FOSTER, WEINER, 1970), réduisent ou suppriment la sécrétion sudorale secondaire à l'administration d'adrénergiques. En outre, les α -adrénolytiques (CHALMERS, KEELE, 1951) (FOSTER et al, 1970, 1971-b) et le β -adrénolytique propranolol (HEMELS, 1970) paraissent s'opposer aux effets sudoripares de la méthacholine ou de l'acétylcholine. Ce phénomène a conduit à se demander si ces adrénolytiques n'occupaient pas les récepteurs cholinergiques. Cette hypothèse peut cependant être difficilement soutenue car, sans parler des objections d'ordre stérique, elle ne peut expliquer la persistance d'efficacité de la méthacholine après dibénamine (HAIMOVICI, 1948).

- Contrairement aux anticholinergiques, les adrénolytiques ne semblent pas susceptibles d'inhiber la sudation thermique (CHALMERS, KEELE, 1951).

- Outre les substances citées précédemment, l'hormone antidiurétique hypophysaire (A D H) semble agir sur la sécrétion sudorale. En effet, si elle n'influe pas sur la sudation chez l'homme (PEARCY et al, 1956) (RATNER, DOBSON, 1964), elle réduit par contre chez le rat le débit sudoral (QUATRALE, SPEIR, 1970).

II. - MISE AU POINT DE LA METHODE

- La mise au point de la méthode a porté sur l'appareillage, les conditions expérimentales et les sujets d'expérience.

A. - Appareillage

1. - Choix du phénomène mesuré

Le potentiel cutané, très faible au repos, répond à une stimulation cholinergique par un phénomène biphasique et parfois polyphasique (NAKAYAMA, TAKAGI, 1958) (TAKAGI, NAKAYAMA, 1959) (FORBES, 1964) (DARROW, GULLICKSON, 1970). Au contraire, la réponse de la résistance cutanée à une telle stimulation est monophasique et se fait toujours dans le sens d'une diminution (augmentation de la conductivité) (TAKAGI, NAKAYAMA, 1959). Par ailleurs, la conductivité cutanée dépend directement de l'activité des glandes sudoripares, (et donc des stimuli cholinergiques), ce qui ne paraît pas être le cas pour le potentiel cutané (MARTIN, VENABLES, 1966). Enfin, la mesure du potentiel cutané exige un appareillage d'enregistrement complexe et coûteux (amplificateur, oscillographe ou polygraphe) qui n'est pas nécessaire pour la résistance cutanée. Le choix de ce paramètre est donc préférable à celui du potentiel; il l'est aussi par rapport à l'impédance car la méthode de mesure fondée sur la résistance cutanée n'exige, pour sa part, qu'un générateur de courant très modeste : une simple pile de lampe de poche.

2. Caractéristiques du circuit de mesure

- Le circuit de mesure doit comprendre des résistances assez élevées afin de limiter l'intensité du courant (exosomatique), qui a tendance à s'élever au cours de la mesure, d'où baisse de la résistance cutanée que l'on mesure (FORBES, 1964). Dans ces conditions, l'intensité I , lue sur un galvanomètre est fonction de la résistance R du circuit (résistances constantes du circuit + résistance cutanée variable) d'après la formule $R = \frac{U}{I}$ où U est la différence de potentiel constante appliquée aux extrémités du circuit, c'est-à-dire la force électromotrice de la pile^{*}

* Nous n'avons pas adopté le montage en pont de Wheatstone (VAN DER VALK, GROEN, 1950) car la mesure nécessitant un équilibrage aurait été plus longue.

Pour la mesure, deux électrodes doivent être appliquées au contact de la peau au niveau, nous l'avons vu, des faces palmaire ou plantaire. Pour ce faire, nous avons mis à profit le réflexe de préhension des pattes antérieures que présentent les souris maintenues par l'expérimentateur lorsqu'elles sont placées au voisinage d'un objet qu'elles peuvent saisir. Ce réflexe est, rappelons-le, utilisé dans la méthode de RICHTER (1964) où l'animal saisit la thermistance qui lui est présentée ainsi que dans le test de traction de JULOU et COURVOISIER (BOISSIER, SIMON, 1960). Les électrodes, par conséquent, devaient avoir la forme de tiges de faible diamètre compatible avec les possibilités de préhension de la souris.

- Afin d'éviter les phénomènes de polarisation, nous avons choisi des électrodes en acier inoxydable. Nous nous sommes assurés cependant qu'aucune polarisation ne survenait dans les conditions de nos mesures en étudiant l'intensité du courant pendant un temps relativement prolongé. Celle-ci, comme on peut le voir tableau 2 - 1 ne varie pas de façon significative au cours de 45 secondes ; or 7 secondes seulement sont nécessaires à la mesure.

B. - Conditions expérimentales

1. - Recherche d'une accoutumance

- La mesure de la C E P répétée aux temps suivants : 0, + 5, + 20, + 35, + 65, + 95 et + 125 minutes a donné des résultats qui sont tous identiques (t test : $P > 0,7$) (tableau 2-2). Il n'existe donc pas d'accoutumance.

2. - Recherche d'une variation de la C E P au cours de la journée (cycle circadien)

- Bien que des différences importantes de la C E P aient été notées chez l'homme entre la journée et la nuit (WALLER, 1919-1920-a), nous n'avons mesuré les C E P chez la souris qu'au cours de la journée de travail normal. Le but recherché était, en effet, essentiellement de déceler les variations au cours de celle-ci; leur existence éventuelle introduisant une importante source d'erreurs. Les mesures faites à 8 h 30, 12, 16 et 18 heures ont respectivement pour valeurs 15,60 ; 14,50 ; 14,60 et 14,60.

Toutes ces valeurs de la C E P ne sont pas significativement différentes (t test : $P > 0,3$)

3. - Choix des temps de mesure

- Il restait à déterminer les temps de mesure susceptibles de mettre en évidence l'activité des produits essayés. Cinq essais différents, mettant en jeu des cholinergiques et des anticholinergiques (tableau 2-3) ont permis de constater que la mesure effectuée 20 minutes après traitement donnait les résultats les plus significatifs.

4. - Influence des conditions de maintien

La possibilité que l'expérimentateur exerce, inconsciemment, une traction (vers le bas) ou une poussée (vers le haut) sur l'animal a été étudiée de deux façons différentes.

a) Modifications subjectives de la poussée ou de la traction

- Il est difficile de préciser les forces de poussée ou de traction que l'expérimentateur pourrait transmettre à l'animal. Nous l'avons cependant essayé en ayant recours à une technique où ces phénomènes peuvent être exagérés et où, dans une certaine mesure, ils sont liés à la position des coudes de l'expérimentateur au niveau du plan de travail.

α) Conditions expérimentales

- Le palmoconductimètre est placé à 17 cm du plan de travail ; les électrodes étant elles-mêmes situées à 17 cm de la base de l'appareil, celles-ci se trouvent donc à 34 cm du plan de travail.

- L'expérimentateur présente l'animal devant les électrodes pour une mesure en exerçant, selon les cas, ce qu'il considère comme étant une légère poussée vers le haut (B), une légère (C) ou une forte traction (D) vers le bas. En outre, l'expérimentateur réalise une mesure dans des conditions dites normales (A), c'est-à-dire, celles qui sont employées ordinairement pour la mesure (voir § ci-dessous).

- A chacune des conditions B, C et D, correspondent, comme l'expérience l'a montré, des positions légèrement différentes des coudes de l'expérimentateur sur le plan de travail. Ces positions peuvent être repérées (figure 2 - 1) ce qui permet d'objectiver quelque peu les conditions précitées.

β) Résultats

- La poussée ou la traction exercées dans les conditions précitées n'entraîne pas de différence significative de la C E P mesurée (tableau 2-4)

b) Modifications objectives de la traction

- Afin de vérifier l'influence d'une forte traction de l'animal vers le bas, on a fixé à la queue de la souris, au moyen d'un ruban adhésif un poids de 20 ou 50 g. Là encore les C E P ne sont pas significativement différentes de la C E P obtenue dans les conditions "normales" de mesure (tableau 2 - 4).

5. - Recherche d'une influence de la température ambiante

- Les effets éventuels de la température ambiante sur la C E P ont été recherchés à l'occasion de deux essais.

- le premier de ceux-ci comporte une première mesure à la température de laboratoire (20° C) puis une série de mesures échelonnées dans le temps à différentes températures selon les lots expérimentaux (20°, 30°, 35° C) La C E P est semblable dans tous les cas (tableau 2-5_a)

- le deuxième essai compare les C E P de 2 groupes maintenus l'un à 21° C, l'autre à 35° C depuis une heure. Les températures centrale et locale (palmaire) ont été évaluées à l'aide d'un thermomètre électrique à thermistance* selon la méthode de RICHTER, W (1964). Les sondes étaient la sonde rectale n° 402 et la sonde n° 423. Cette dernière était présentée à l'animal de façon que celui-ci saisisse, avec sa patte antérieure, l'extrémité de la sonde. Les essais, réalisés sur des lots de 10 animaux, ont donné les résultats qui sont rassemblés (tableau 2-5_b). Les C E P moyennes correspondantes ne sont pas significativement différentes bien que les températures centrale et palmaire soient significativement majorées dans le lot maintenu à 35° C. Ces résultats permettent de conclure à l'insensibilité au stimulus thermique de la C E P et sont en accord avec ceux de la littérature (RING, RANDALL, 1947) (RANDALL, KIMURA, 1955) (WEINER, HELLMANN, 1960).

* Tele - Thermometer - Yellow Springs Instrument Co. Inc-YSI 400 modèles 43 TG et 43 TB - Paris - Labo 7, rue du Cardinal Lemoine 75005 PARIS

6. - Vérification de l'origine sudorale de la C E P

Nous avons vérifié que l'élévation de la C E P avait bien pour origine la sécrétion sudorale au moyen d'un test simple. Celui-ci consiste à comparer 2 lots d'animaux traités par la pilocarpine (50 mg/Kg I.P). Les animaux d'un de ces lots ont leurs pattes séchées par contact avec du papier filtre immédiatement avant la mesure. La conductivité palmaire est évaluée et calculée comme il est indiqué plus loin (III, E, F) La figure 2-2 montre que la C E P est très diminuée par cette opération.

C. - Sujets d'expérimentation

EN raison des différences de réponse sudorale ayant pour origines la race, le sexe* (KAHN, ROTHMAN, 1942) (GIBSON, SHELLEY, 1948) (Mc CANCE, PUROHIT, 1959) et l'âge (Mc KINNON, 1954) (HELLON, LIND, 1956) (SILVERS et al, 1964) signalées chez l'homme, les valeurs de la C E P ont été recherchées chez diverses souches de souris, chez les deux sexes et chez des animaux d'âges différents.

1. - Choix de la souche des souris

Cinq souches de souris - Swiss Orl** (animaux conventionnels), OF₁ SPF***, CD₁ COBS SPF, C₃H/St Cr1 SPF, C₅₇ BL/6 St Cr1 SPF**** - ont été essayées en constituant pour chaque souche des lots de 20 animaux (tous femelles) et d'un poids corporel moyen de 15 - 19 g. Le tableau 2-6 montre que 2 souches - Swiss Orl, et C₃H/St Cr1 - ont des C E P du même ordre qui se situent entre celle de C₅₇ BL/6 St Cr1, la plus basse, et celle de CD₁ COBS, la plus élevée. Il nous a semblé que les souches présentant les C E P les plus extrêmes devaient être écartées au bénéfice de celles dont les C E P avaient des valeurs moyennes. En effet, on pouvait penser a priori que celles-ci étaient plus susceptibles que les autres de varier en

-
- * Chez la femme, il existe une variation fonctionnelle des glandes sudoripares liée au cycle oestral (TAYLOR et al 1969)
- ** Elevage Charpentier - 14 Fontenay le Marmion
- *** Iffa Credo 69 - Saint Germain sur l'Arbresle
- **** Charles River - 59, rue de la Paix, 76 Saint Aubin Lès Elbeuf

plus ou en moins sous l'influence d'un traitement approprié. En outre la valeur nettement plus élevée de la variance de la souche C₅₇ BL/6 St Cr1 constituait un élément défavorable. Parmi les 2 souches - Swiss Orl et C₃H/St Cr1 - le choix a été fait selon le critère de la facilité d'approvisionnement et surtout selon celui du prix des animaux*. Dans ces conditions les souris Swiss Orl, provenant d'un élevage local et d'un prix de revient plus bas ont été retenues.

2.- Influence du sexe des animaux

La capacité de production de l'élevage local fournisseur des souris Swiss Orl étant limitée, il était pratique de pouvoir utiliser indifféremment des mâles et des femelles. Un essai comparatif (tableau 2-7) a démontré que cela était possible, les C E P des mâles et des femelles n'étant pas significativement différentes.

3. - Influence de l'âge des animaux

L'influence de l'âge des animaux sur les valeurs de la C E P a été étudiée par comparaison entre 4 lots expérimentaux constitués respectivement par des animaux de 21-24 jours (10-14 g), 24-30 jours (15-20 g), 31-41 jours (20-25 g) et plus de 56 jours (30-35 g). D'après le tableau 2 - 7 on peut constater que les C E P sont semblables.

D. - Expression des résultats

- La résistance s'abaisse lorsque la sécrétion sudorale est stimulée et s'élève lorsqu'elle est inhibée ; il est donc plus logique de choisir son inverse, la conductance qui varie dans le même sens que la sécrétion sudorale et dont l'augmentation et la diminution correspondent respectivement à une stimulation et à une inhibition.

- La valeur de la conductance C peut être obtenue à partir de la formule $C = \frac{I}{U}$ où I est l'intensité du courant mesurée sur le galvanomètre et U la différence de potentiel correspondant à la force électromotrice de la pile. Naturellement, (voir § II. A) la conductance est la somme de la conductance constante de construction du circuit et de la conductance

* Tarif des souris (Octobre 1972) Swiss Orl : 1.75 f - CD₁ COBS : 2.30 f
C₃H/St Cr1 : 8.40 f

palmaire de l'animal, essentiellement variable : $C = C_C + C_V$.

On a donc : $C_V = \frac{I}{U} - C_C = I \left(\frac{1}{U} - C_C \right) = I \times c^{te}$

Mais, ce n'est pas la mesure absolue de la conductance palmaire qui nous intéresse mais bien sa variation par rapport à une valeur initiale. Dans ce cas on a donc les valeurs suivantes au temps zéro et au temps $0 + t$:

$$C_{V_0} = I_0 \times c^{te} \quad \text{et} \quad C_{V_t} = I_t \times c^{te}$$

et on peut faire
$$\frac{C_{V_t} - C_{V_0}}{C_{V_0}} \times 100 = \frac{c^{te} (I_t - I_0)}{c^{te} I_0} \times 100$$

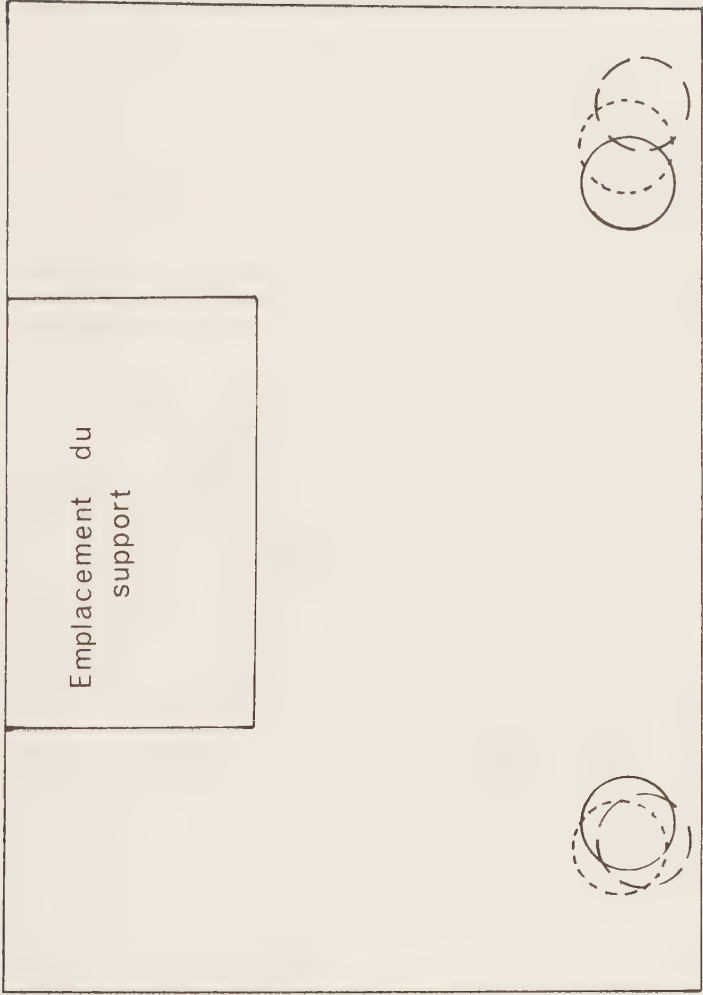
- Comme on le sait la conductance C dépend de la section (s) et de la longueur (l) du conducteur ainsi que de sa conductivité (γ) selon la formule $c = \frac{\gamma s}{l}$. Or s et l (correspondant à l'appareil ainsi qu'à l'animal) demeurent identiques au cours de ces mesures. En définitive, on réalise donc une mesure relative de la conductivité palmaire (C E P)

Figures

et

Tableaux

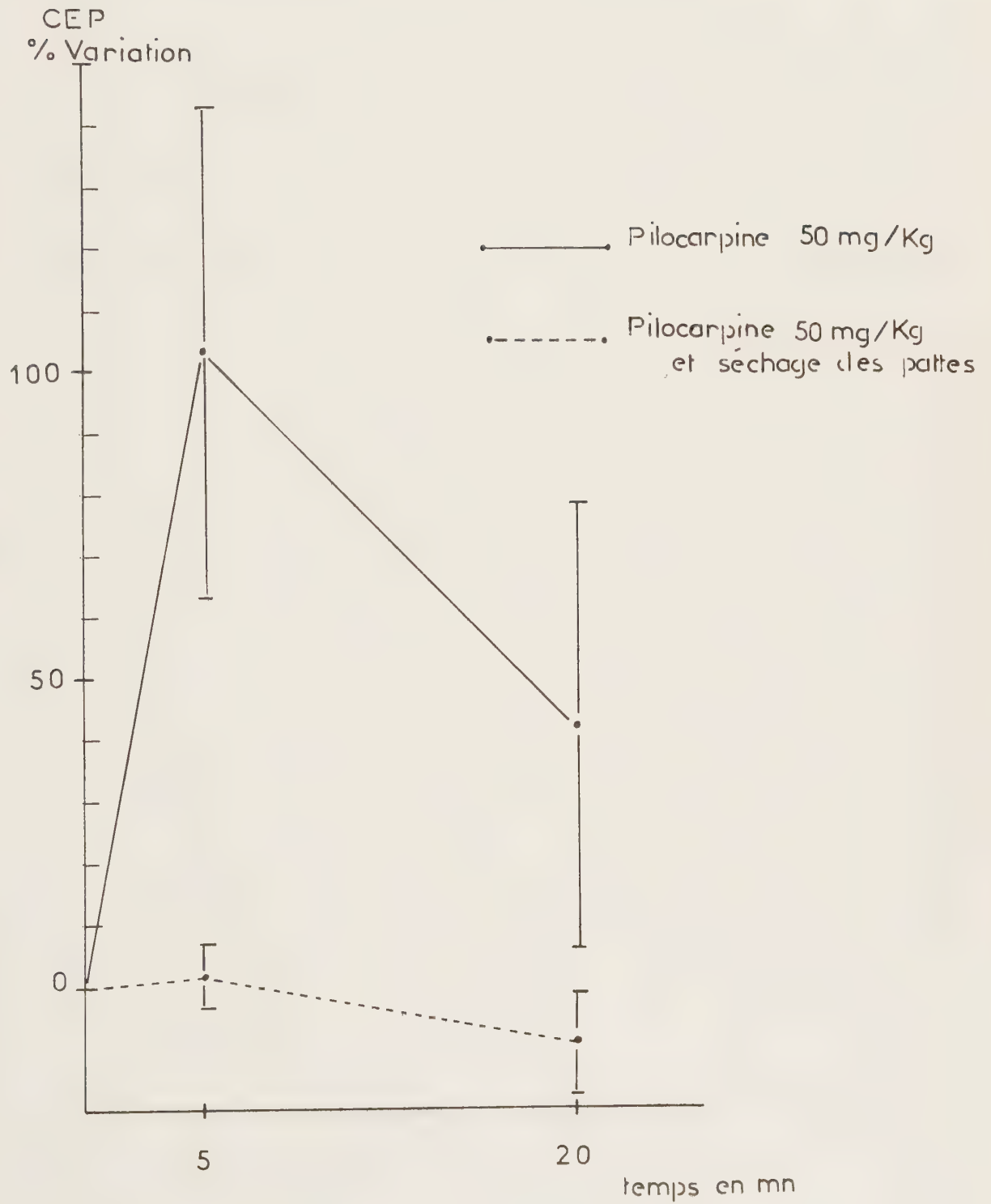
Figure 2-1



position des coudes

- légère poussée vers le haut
- — — forte traction vers le bas
- _____ légère traction

Figure 2-2



Vérification de l'origine sudorale de la CEP

Tableau : 2 - 1

RECHERCHE D'UNE POLARISATION DES ELECTRODES

Valeur des C E P après différents temps de contact

Souris n°	Durée de contact avec les électrodes en secondes			
	7 (t=0)	7 + 15	7 + 30	7 + 45
1	16	16	17	16
2	15	13	15	14
3	14	15	13	13
4	16	16	17	17
5	17	19	17	19
6	14	15	15	15
7	14	16	15	15
8	15	15	15	15
9	15	17	16	17
10	15	15	16	16
Total	146	157	156	157
n	10	10	10	10
Moyenne	14,60	15,70	15,60	15,70
t		1,2834	1,2713	1,2150
P		0,2 < P < 0,3	0,2 < P < 0,3	0,2 < P < 0,3
Signification		N S	N S	N S

N S = non significatif

Tableau : 2 - 2

RECHERCHE D'UNE ACCOUTUMANCE : CET

temps min.	0	5	20	35	45	95	145
C E P moyenne	11,50	14,30	14,40	14,60	14,50	14,50	14,60
t		0,2398	0,3671	0,1258	0,0000	0,0000	0,1280
P		0,8 < P < 0,9	0,7 < P < 0,8	P > 0,9	P > 0,9	P > 0,9	0,8 < P < 0,9
Signification		N S	N S	N S	N S	N S	N S

N S = non significatif

Tableau : 2 - 3

D E T E R M I N A T I O N D U T E M P S D E M E S U R E

temps mn.	0		5	20	35
C E P moyenne	15,10	I I L O C A R P I N E 4 mg/Kg	17,60	19,70	14,90
t			2,3507	5,1954	0,1491
P			0,02 < P < 0,05	P < 0,001	0,8 < P < 0,9
Signification			S	H S	N S
C E P moyenne	13,40	B E T H A N E C O L 5 mg/Kg	21,10	26,80	19,10
t			4,0016	5,3917	3,3584
P			P < 0,001	P < 0,001	0,001 < P < 0,01
Signification			H S	H S	S
C E P moyenne	14,10	B E T H A N E C O L 10 mg/Kg	21,70	32,00	22,30
t			5,6138	10,0612	4,1174
P			P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
Signification			H S	H S	H S
C E P moyenne	16,00	A T R O P I N E 0,06 mg/Kg	17,10	6,00	9,90
t			3,1974	10,7446	5,8200
P			0,001 < P < 0,01	P < 0,001	P < 0,001
Signification			S	H S	H S
C E P moyenne	15,00	I S O P R O F A N I D E 0,06 mg/Kg	7,30	6,10	8,40
t			3,6023	5,0203	3,7262
P			0,001 < P < 0,01	P < 0,001	0,001 < P < 0,01
Signification			S	H S	S

H S = hautement significatif ; S = significatif ; N S = non significatif

Tableau : 2 - 4

INFLUENCE DES CONDITIONS DE MAINTIEN SUR LA CEP

	A	B	C	D	20g	50g
CEP moyenne	16,50	15,60	16,70	18,60	15,00	15,10
t		0,5936	0,1218	1,5423	1,1515	0,7155
P		$0,5 < P < 0,6$	$P > 0,9$	$0,1 < P < 0,2$	$0,2 < P < 0,3$	$0,4 < P < 0,5$
Signification		N S	N S	N S	N S	N S

A - "conditions normales"

B = légère poussée vers le haut

C = légère traction

D = forte traction vers le bas

N S = non significatif

Tableau : 2 -

EFFET LA TEMPERATURE AMBJ SUR LA C E P

temps en mn.		Température au point 20°C (laboratoire)			
0	C E P	14,50	14,70	14,50	15,10
	t		1,1121	0,0000	0,7265
	P		$0,2 < P < 0,3$	$P > 0,9$	$0,4 < P < 0,5$
	Signifi-		N S	N S	N S
			Chambre Thermostatée		
			20°C	30°C	35°C
5	C E P	14,30	14,90	14,90	15,20
	t		0,5788	0,6756	1,1244
	P		$0,5 < P < 0,6$	$0,5 < P < 0,6$	$0,2 < P < 0,3$
	Signifi-		N S	N S	N S
20	C E P	14,80	15,00	14,60	15,20
	t		1,2381	0,2121	0,5204
	P		$0,2 < P < 0,3$	$0,8 < P < 0,9$	$0,6 < P < 0,7$
	Signifi-		N S	N S	N S
35	C E P	14,60	14,80	14,40	15,20
	t		1,2004	0,2194	0,8584
	P		$0,2 < P < 0,3$	$0,8 < P < 0,9$	$0,4 < P < 0,5$
	Signifi-		N S	N S	N S
65	C E P	14,50	14,70	14,40	15,20
	t		1,1632	0,1215	0,8868
	P		$0,2 < P < 0,3$	$P > 0,9$	$0,3 < P < 0,4$
	Signifi-		N S	N S	N S
95	C E P	14,50	14,70	15,00	15,30
	t		1,2221	0,5906	1,0090
	P		$0,2 < P < 0,3$	$0,5 < P < 0,6$	$0,3 < P < 0,4$
	Signifi-		N S	N S	N S
125	C E P	14,60	14,90	14,70	15,10
	t		1,1182	0,1130	0,6268
	P		$0,2 < P < 0,3$	$P > 0,9$	$0,5 < P < 0,6$
	Signifi-		N S	N S	N S

N S = non significatif

Tableau : 2 - 5_b

E F F E T S D E L A T E M P E R A T U R E A M B I A N T E
S U R L A C E P

		C E P	TEMPERATURE CENTRALE	TEMPERATURE PALMAIRE
Température ambiante 21°C	moyennes	15,90	36°55	25°55
Température ambiante 35°C	moyennes	16,70	39°40	30°45
	t	0,2900	5,1471	13,7563
	P	0,7 < P < 0,8	P < 0,001	P < 0,001
	Signification	N S	H S	H S

H S = hautement significatif

N S = non significatif

Tableau : 2 - 6

INFLUENCE DE LA SOUCHE DE L'ANIMAL SUR LA C E P

S C L C L E						
	Swiss Or1	OF ₁ SPF	CD ₁ CoBS SPF	C ₃ H/St Cr1 SPF	C ₅₇ EL/6 St Cr1 SPF	
C E F moyenne	15,45	13,65	20,50	15,45	9,20	
Variance	0,155	4,7757	5,6421	4,0500	12,5894	
t		2,4367	5,9408	0,0000	6,4572	
P		0,01 < P < 0,02	P < 0,001	P > 0,9	P < 0,001	
Signification		S	H S	N S	H S	

H S = hautement significatif
 S = significatif
 N S = non significatif

Tableau : 2 - 7

INFLUENCE DU SEXE ET DE L'AGE DES ANIMAUX SUR LA CEP

	S E X E		A G E			
	mâles	femelles	21 - 24 j (10 - 14g)	24 - 30 j (15 - 20 g)	31 - 41 j (20 - 25g)	> 50 j (30 - 35g)
CEP moyenne	16,15	15,30	14,20	15,50	14,55	14,85
Variance	7,7131	6,4315	10,9052	8,1578	5,4184	7,8184
t	1,0110		1,3319		1,1534	0,7275
P	0,3 < P < 0,4		0,1 < P < 0,2		0,2 < P < 0,3	0,4 < P < 0,5
Signification	N S		N S		N S	N S

N S = non significatif
nombre par groupe = 20

III. - METHODE APPLIQUEE A L'ETUDE DES ANTICHOLINERGIQUES

- D'après les informations recueillies au cours de la mise au point, la méthode ci-après a été adoptée pour l'étude des anticholinergiques.

A. - Matériel

1. - Palmoconductimètre

L'appareil de mesure de la conductivité palmaire - ou palmoconductimètre - (MARCY et al, 1973-a) répond au schéma de montage de la figure 2-3 . Il consiste en un générateur de courant continu (= courant galvanique) constitué par une pile de 4,5 V, en série avec une résistance constante de 27 K Ω , une résistance variable (potentiomètre) de 50 K Ω et un galvanomètre gradué de 0 à 50 μ A. Un commutateur permet d'introduire dans le circuit, en plus des éléments déjà mentionnés, une résistance supplémentaire de 56 K Ω . Dans cette position (tarage), on peut vérifier l'intensité du courant et, si nécessaire, l'ajuster à l'aide du potentiomètre. Dans l'autre position du commutateur (mesure), cette résistance supplémentaire est exclue et remplacée par 2 électrodes de 2 mm de diamètre, installées à 17 cm au-dessus du plan de travail. Les extrémités libres de ces électrodes sont séparées par une distance de 2 mm, de telle sorte que le circuit est ouvert.

2. - Matériel de préparation et d'injection des solutions

- Pour la préparation et l'injection des solutions, le matériel suivant a été utilisé :

- fioles jaugées* de 5 - 10 ou 20 ml
- seringues** tuberculin Plastipak 1 ml
- aiguilles** 10 mm - 45/100 ; 25 mm 9/10

* Prolabo 12 rue Pelée 75011 Paris

** Ets. Frapilion Agence de Caen 22-24 rue Saint Michel 14000 CAEN

B. - Produits utilisés

- Les produits utilisés sont :

1 - Des parasympatholytiques : le sulfate d'atropine, l'iodure d'isopropamide, le bromométhylate de bénactyzine et le bromure de clidinium

2 - Un ganglioplégique : le chlorure d'hexaméthonium.

3 - Des antagonistes : un parasympathomimétique - le chlorhydrate de pilocarpine; un excito-ganglionnaire - le diméthyl-phényl-pipérazinium (D M P P)

C. - Modalités d'administration

- Les produits sont toujours administrés par voie I.P. soit après dissolution dans le soluté isotonique de Na Cl à 9 p. 1000, soit après mise en suspension dans la carboxyméthylcellulose à 0.5 %, le volume injecté étant de 0.4 ml pour une souris de 20 g. Les doses des produits croissent en général selon une progression logarithmique ; chaque dose étant administrée à un lot différent.

D. - Animaux et leur répartition

- Des souris Swiss Orl provenant de l'Elevage Charpentier, 14 - Fontenay le Marmion, pesant 14 à 20 g sont utilisées après randomisation en groupes de 10 ou parfois de 20 animaux.

- Les groupes contiennent la même proportion, d'animaux mâles et femelles (environ 50 %) dont la réactivité est semblable (cf § II-C-2).

E. - Mesure de la C E P

1. - Méthode de mesure

- La souris est prise, entre le pouce et l'index, par la peau cervicale et présentée devant les électrodes de sorte qu'elle en saisisse une avec chacune de ses pattes antérieures. Il est vérifié que les pattes antérieures de la souris sont alors en extension et se trouvent dans le même plan vertical que la face abdominale.

- En saisissant les électrodes, la souris ferme le circuit. On lit alors l'intensité du courant sur le microampéremètre.

2. - Temps des mesures

- Une première mesure de la C E P est toujours réalisée juste avant l'administration du produit (temps zéro). Après quoi il est procédé à de nouvelles mesures aux temps zéro + 5, + 20, + 35, + 65, + 95, + 125 et + 155 minutes ou seulement à certains de ces temps, la mesure à zéro + 20 minutes étant toutefois toujours réalisée (cf II-B.3)

F. - Calculs

- Comme nous vous l'avons dit, la mesure de la valeur absolue de la C E P ne nous intéresse pas ; seule sa valeur relative à un temps donné par rapport à sa valeur initiale nous est nécessaire. Par conséquent, on note simplement les indications données par le galvanomètre à chaque mesure considérée, puis on calcule le pourcentage de variation selon la formule :

$$\frac{CEP_t - CEP_0}{CEP_0} \times 100$$

où CEP_0 est la valeur initiale
et CEP_t , la valeur à un temps donné.

- Le pourcentage moyen de variation est calculé pour chaque lot et pour chaque temps de mesure à partir des valeurs ainsi obtenues.

- Il est alors possible de tracer, pour un produit et une posologie déterminés, les courbes de variation, (qui, pour les anticholinergiques, est une inhibition) de la C E P en fonction du temps. Mais, on peut aussi, pour un temps de mesure donné, calculer l'équation de régression "log dose/inhibition de la C E P" ou "log dose (x) / ICEP (y)" :

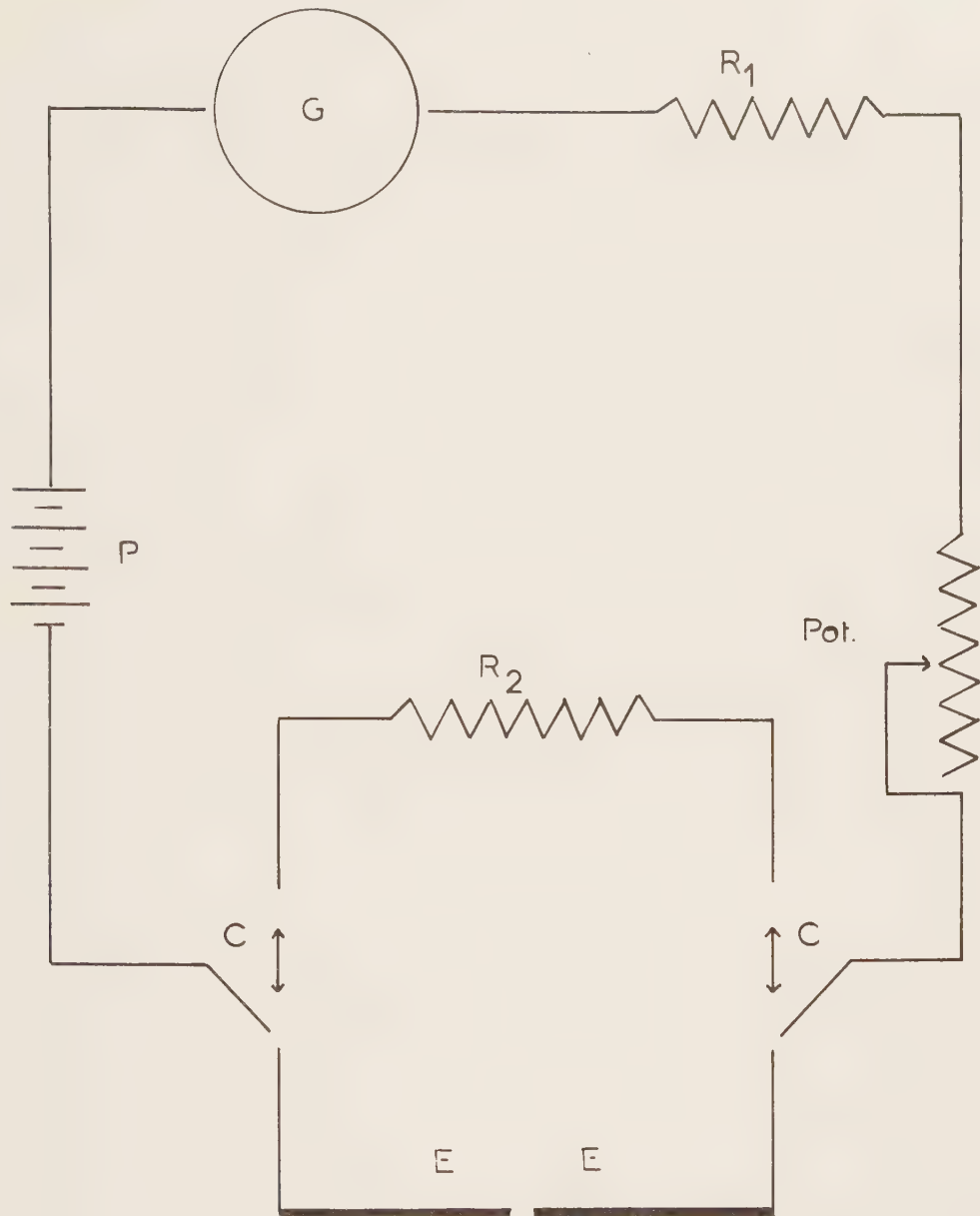
$$y = a \log x + b$$

En faisant $y = 50$ (variation de 50 %), on peut ainsi obtenir la dose inhibitrice 50 (D I 50).

Figure

Figure 2-3

montage du Palmoconductimètre



G : galvanomètre

P : générateur de courant (4,5 V)

R_1 : résistance 27 K Ω

R_2 : résistance 56 K Ω

$Pot.$: potentiomètre 50 K Ω

E : électrode

C : commutateur

IV. - RESULTATS OBTENUS

A. - Effets des parasymphatholytiques et du ganglioplégique Hexaméthonium

- Avec le sulfate d'atropine, l'iodure d'isopropamide, le bromométhylate de bénactyzine, et le bromure de clidinium, on enregistre une diminution immédiate de la C E P. Celle-ci atteint son niveau le plus bas entre la 5e et la 35e minute (figure 2-4), le retour aux valeurs normales se faisant le plus souvent en 160 minutes environ. Il existe une relation log dose/effet dont le coefficient est hautement significatif à la 20e minute (Tableaux²⁻⁸₂₋₉ et figure 2-5).

- Pour sa part, l'hexaméthonium abaisse la C E P de façon sensible ; une relation log dose/effet au coefficient hautement significatif pouvant être mise en évidence (figure 2-5 et tableaux²⁻⁸₂₋₉). Dans le temps, l'abaissement maximal de la C E P se situe entre 5 et 20 minutes, le retour à la normale se faisant en 65 minutes (figure 2-4).

B. - Antagonismes

- Administrées séparément, l'atropine et la pilocarpine provoquent respectivement une réduction (- 15 et - 29 %) pour 0,01 et 0,04 mg/Kg et une augmentation de la C E P (+ 20 et + 50 %) pour 0,5 et 5 mg/Kg. L'administration conjointe de ces deux produits fait apparaître leur antagonisme classique. En effet, les variations de C E P notées au faible et haut niveau de posologie sont très minimes (0,4 et 2,9 %) et non significatives (figure 2-6).

- A la dose de 5 mg/Kg, le DMPP élève la C E P de 19 % et l'hexaméthonium l'abaisse de 30 %. L'association ne produit qu'une variation non significative (- 6 %) montrant ainsi l'antagonisme qui se manifeste entre ces deux produits (figure 2-6).

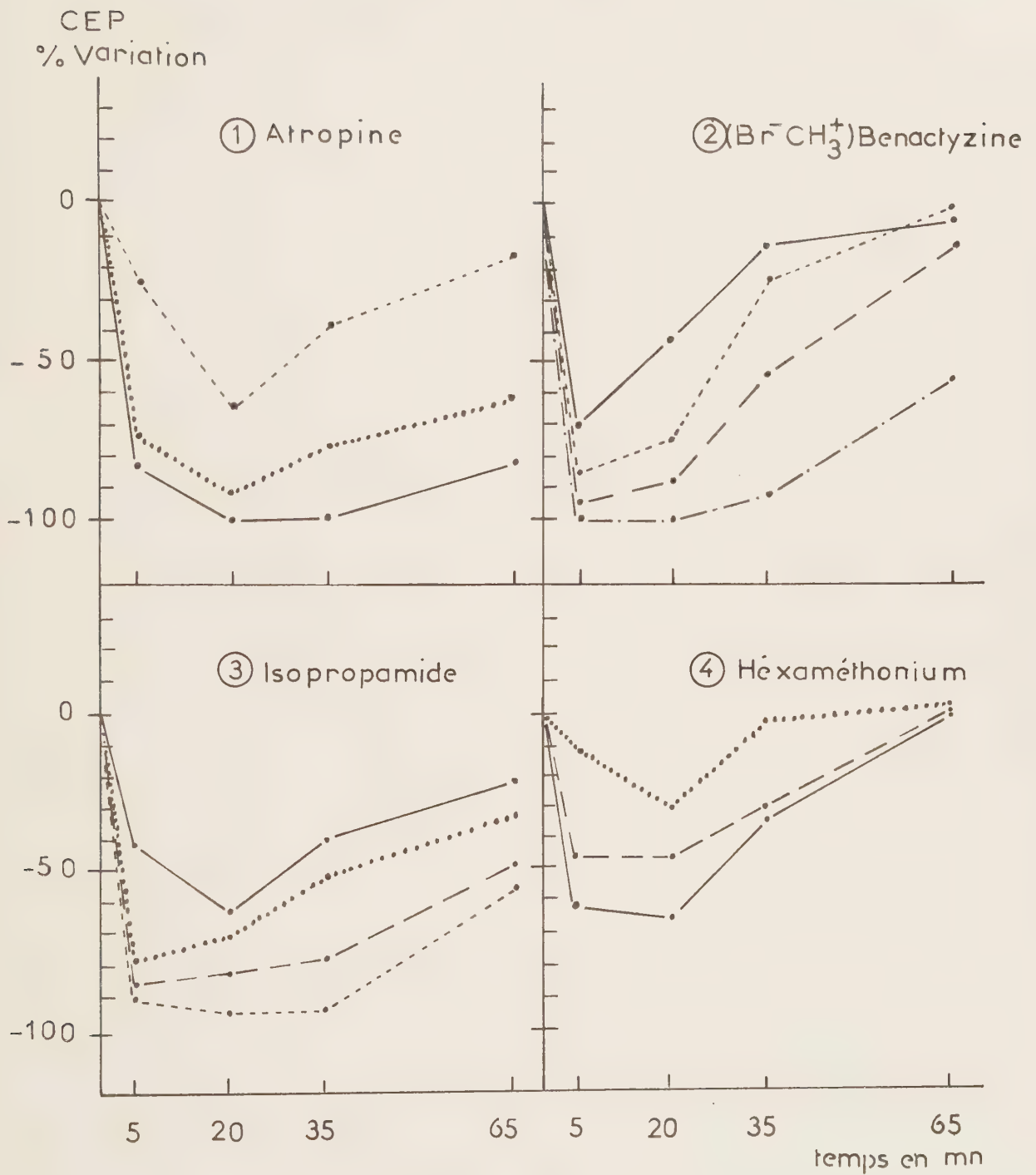
Figures

et

Tableaux

Figure 2-4

Variation de la CEP (%) en fonction du temps

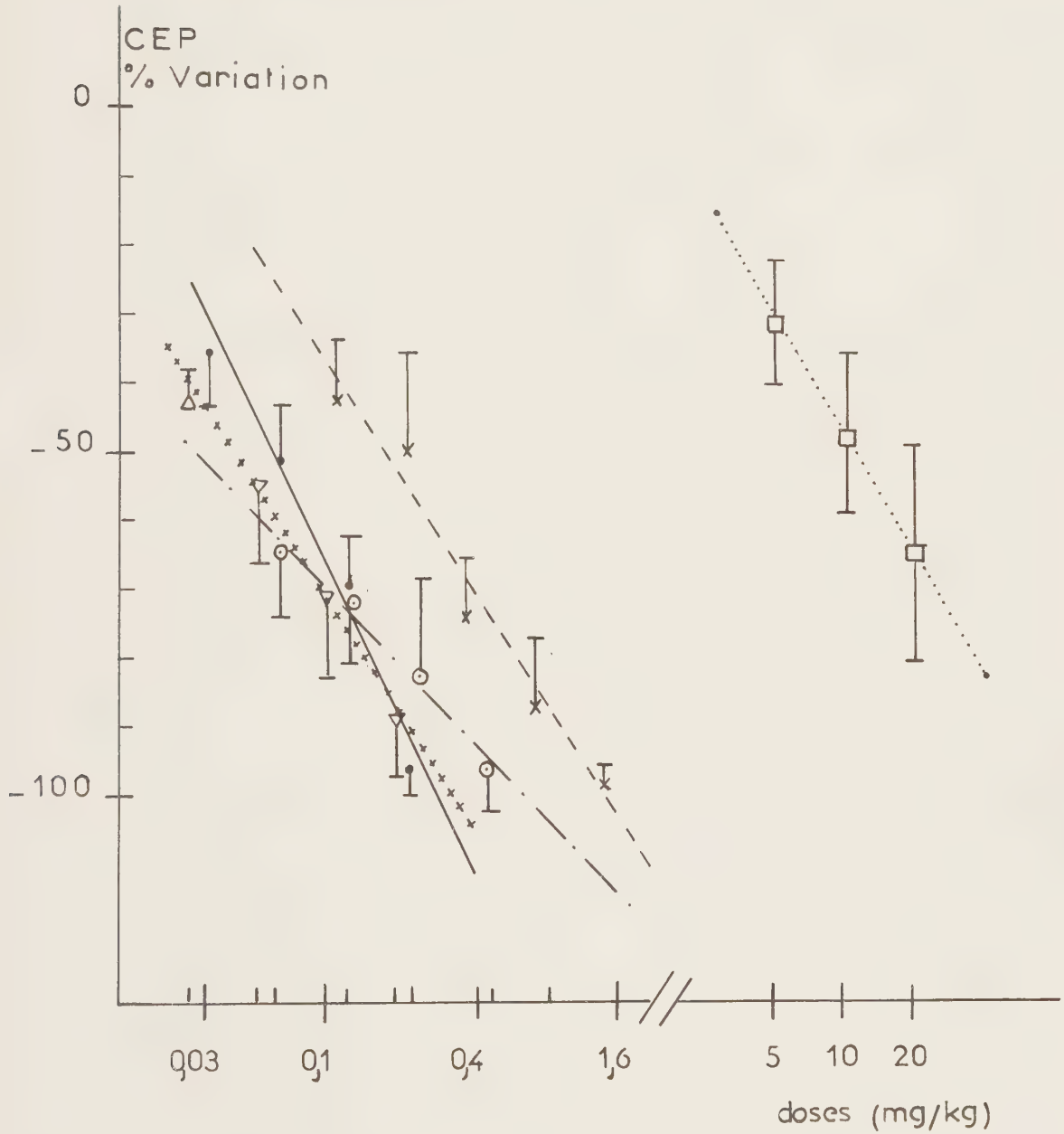


- ① 0,06 mg/kg
 0,25 mg/kg
 2 mg/kg
 ② 0,1 mg/kg
 0,4 mg/kg
 0,8 mg/kg
 1,6 mg/kg

- ③ 0,06 mg/kg
 0,12 mg/kg
 0,25 mg/kg
 0,5 mg/kg
 ④ 5 mg/kg
 10 mg/kg
 20 mg/kg

Figure 2_5

Droites de régression log dose / variation CEP de
4 Anticholinergiques et d'un Ganglioplégique



- ——— ● Atropine
- ——— ○ Isopropamide
- x ——— x Bromométhylate de Bénactyzine
- Δ x x x x x x x Δ Clidinium
- □ Hexamethonium

Figure 2_6

Antagonisme parasymphomimétique/parasympholytique
et excito_ganglionnaire / ganglioplégique

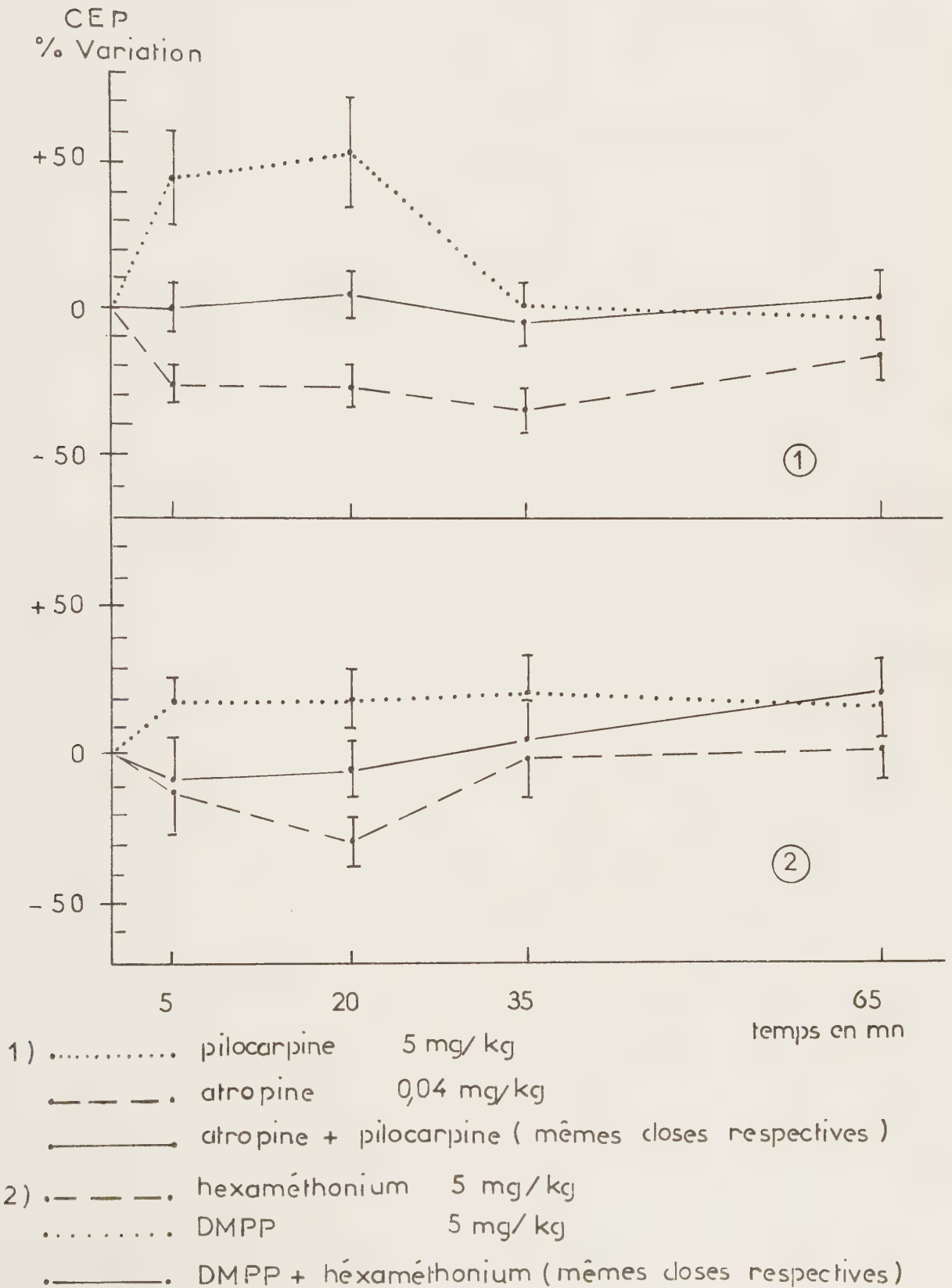


Tableau : 2 - 8

PRODUITS	EQUATIONS	DE	REGRESSION	C E P D I 5 0
essai n°1	(- 75,81 ± 5,20)	log x	- 141,26 ± 5,57	0,0625 mg/Kg
A T R O P I N E essai n°2	(- 67,16 ± 4,56)	log x	- 134,42 ± 4,89	0,0553 mg/Kg
essai n°3	(- 79,29 ± 6,91)	log x	- 138,62 ± 7,40	0,0762 mg/Kg
I S C P R O F A M I D E	(- 35,40 ± 6,91)	log x	- 104,89 ± 8,59	0,0281 mg/Kg
B E N A C T Y Z I N E Br ⁻ , CH ₃ ⁺	(- 50,47 ± 4,44)	log x	- 90,63 ± 2,67	0,156 mg/Kg
C L I D I K I U N	(- 50,69 ± 5,98)	log x	- 122,64 ± 6,88	0,0369 mg/Kg
H E X A M E T H O N I U N	(- 56,54 ± 12,92)	log x	+ 9,75 ± 12,91	11, 39 mg/Kg

Tableau : 2 - 6

ANALYSE DE LA VARIANCE DE LA REGRESSION LOG.DOSE/
VARIATION
DE LA CONDUCTIVITE

		Origine de la Variation	Somme des carrés	d d l	Variance	F	P	Signi- fica- tion
ATROPINE	1 ^e essai	R.L.	26059,70	1	26059,70	212,69	<0,001	H S
		D.R.	257,30	2	128,65	1,05	>0,20	N S
		R.	4410,72	36	122,52			
		T.	30727,72	39				
	2 ^e essai	R.L.	20428,04	1	20428,04	222,11	<0,001	H S
		D.R.	282,55	2	141,27	1,53	>0,20	N S
		R.	3310,92	36	91,97			
		T.	24021,51	39				
	3 ^e essai	R.L.	28507,07	1	28507,07	88,62	<0,001	H S
		D.R.	264,66	2	132,33	0,59	>0,20	N S
		R.	7965,00	36	221,25			
		T.	36736,73	39				
ISOPRO- PAMIDE	R.L.	5866,99	1	5866,99	25,13	<0,001	H S	
	D.R.	157,52	2	78,76	0,33	>0,20	N S	
	R.	8401,68	36	233,38				
	T.	14426,19	39					
BENACTY- ZINE Br ⁻ CH ₃ ⁺	R.L.	23092,66	1	23092,66	129,78	<0,001	H S	
	D.R.	578,73	3	192,91	1,08	>0,20	N S	
	R.	8006,35	45	177,93				
	T.	31678,24	49					
CLIDINIUM	D.L.	11649,42	1	11649,42	68,84	<0,001	H S	
	D.R.	81,29	2	40,64	0,24	>0,20	N S	
	R.	6091,56	36	169,21				
	T.	17822,27	39					
HEXA- METHONIUM	R.L.	5796,14	1	5796,14	18,47	<0,001	H S	
	D.R.	1,06	1	1,06	0,0033	>0,20	N S	
	R.	8472,33	27	313,79				
	T.	14269,53	29					

d a l = degré de liberté

R.L. = régression linéaire

R. = variation résiduelle

D.R. = déviation de la régression

T = total

V. - DISCUSSION

A. - Reproductibilité des résultats

- Les courbes obtenues avec le sulfate d'atropine au cours de 3 essais différents sont très semblables (figure 2-7), cependant les DI 50 ne sont évidemment pas identiques (tableau 2-8). L'une est de 0,0625 mg/Kg l'autre n'atteint que 0,0553 mg/Kg (soit - 11,36 %), la troisième ayant pour valeur 0,0762 mg/Kg (soit + 21,92 % par rapport à la première). Or, si l'on calcule les DI 50 extrêmes que l'on peut obtenir à partir de la courbe de l'essai n° 1, on trouve comme DI 50 respectivement minimale et maximale 0,0425 et 0,0876 mg/kg. Les DI 50 des deux autres essais se trouvent, on peut le constater, dans cet intervalle.

B. - Comparaison avec les résultats de la littérature

- Les études de la sécrétion sudorale employant des anticholinergiques par la voie générale sont rares. Cependant il est possible de comparer les résultats que nous avons obtenus avec l'atropine à ceux de FOSTER et WEINER (1970) sur le chat et de CRAIG et CUMMINGS (1965) chez l'homme. Les doses actives d'atropine administrées en I.V. sont de 2 - 12 μ g/kg pour les premiers auteurs et de 8 μ g/kg pour les seconds. Ces posologies actives sont très semblables à la nôtre puisqu'une inhibition de - 15 % de la C E P s'est manifestée dès 10 μ g/kg.

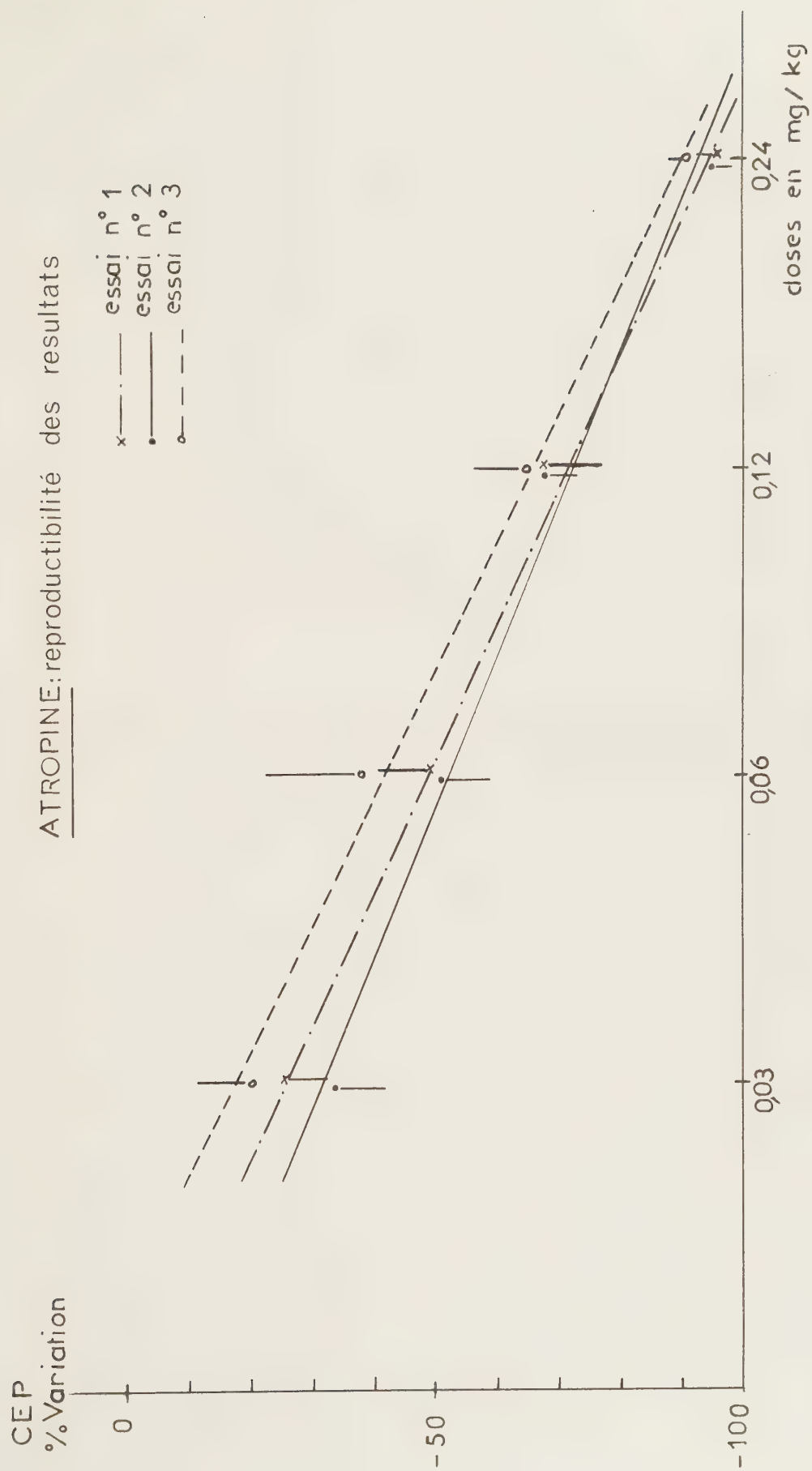
- En ce qui concerne la chronologie, l'effet maximum dans nos essais se situe, on l'a vu, entre la 5e et la 35e minute, ce qui compte tenu du mode d'administration (IP) correspond à la période d'apparition (entre 30 et 60 minutes) de l'effet anhidrotique chez l'homme après administration orale (SHELLEY, HORVATH, 1951)

- Dans le cas de l'isopropamide, nous avons pu obtenir un effet inhibiteur de - 50 % sur la C E P à la dose de 28 μ g/kg.

Notre méthode est donc nettement plus sensible que celle de SIVADJIAN (1970-a), cet auteur ayant dû administrer 30 mg/kg I.P de cet anticholinergique pour supprimer la sécrétion sudorale chez la souris.

Figure

Figure: 2-7



CHAPITRE III

ETUDE DES TOPIQUES ANHIDROTIQUES

CHAPITRE 3

ETUDE DES TOPIQUES ANHIDROTIQUES

I. - MECANISME D'ACTION DES TOPIQUES ANHIDROTIQUES

- Les topiques anhidrotiques, mis à part ceux d'entre eux doués de propriétés anticholinergiques posent le problème de leur mécanisme d'action. En raison de leurs propriétés astringentes, on a pensé qu'ils agissaient en opposant un obstacle mécanique à l'excrétion de la sueur. Pour plusieurs auteurs, cet obstacle bien réel consistait en fait en un bouchon de kératine développé au niveau du pore sudoripare (PAPA, KLIGMAN, 1966). Celui-ci est en effet visible en microscopie électronique (PAPA, 1972) sur une peau que le formol a rendue anhidrotique. Mais, lorsqu'on arrache les couches épidermiques superficielles (stripping)* les zones traitées par le formol demeurent anhidrotiques bien que les bouchons superficiels aient été ainsi éliminés (PAPA, KLIGMAN, 1967,). Il semble donc que le niveau d'action des topiques anhidrotiques soit situé en-dessous du stratum corneum (GORDON MAIBACH, 1968). Ces produits favoriseraient, en fait, la résorption de la sueur à travers les parois des canaux sudoripares vers le derme (PAPA, KLIGMAN, 1967).

* Le stripping peut, par lui-même, bloquer la délivrance de sueur en remplissant les canaux sudoripares d'air (MARICQ, 1972)

II. - MISE AU POINT DE LA METHODE

A. - Technique d'application du produit

- Après avoir écarté, comme long et peu pratique, le badigeonnage des faces palmaires de la souris à l'aide d'un coton monté trempé dans la solution étudiée, deux autres procédés ont été utilisés. Le premier consistait à placer la souris dans un bac contenant la solution étudiée sur une très faible hauteur (environ 1 mm) ; mais ce système provoquait une large aspersion des animaux. En particulier, toute la face ventrale de ceux-ci se trouvait abondamment mouillée. Il pouvait donc en résulter une absorption importante du produit et par conséquent des effets systémiques. Cette absorption pouvait être secondaire à une pénétration percutanée ; mais aussi, et peut-être surtout, d'une ingestion consécutive aux toilettes de l'animal. Ainsi, les effets observés pouvaient être la conséquence d'une absorption orale autant et parfois plus que d'une action purement locale.

- Cet inconvénient était retrouvé avec le second procédé essayé. Dans celui-ci, les souris étaient déposées sur plusieurs épaisseurs de papier filtre préalablement humectées par la solution étudiée.

- Il fallait donc trouver un moyen pour appliquer cette dernière localement en évitant que l'animal puisse la lécher. Nous y sommes parvenus en plaçant l'animal sur un rota-rod dont la surface était imprégnée de la solution étudiée. Ainsi celle-ci entraînait en contact avec les faces palmaires (et plantaires) de l'animal sans que ce dernier puisse les lécher puisqu'il était obligé de se déplacer constamment pour suivre la rotation de la tige tournante.

B. - Temps de contact

- Dans ces conditions, il fallait déterminer la durée du séjour de l'animal sur le rota-rod, c'est-à-dire le temps de contact avec la solution étudiée.

- Trois produits furent utilisés : l'acétate basique et le sulfate d'aluminium (solutions aqueuses à 40 %) ainsi que le tannin à l'éther

(solution aqueuse à 20 %). La technique décrite dans les pages ci-après a été appliquée mais nous avons fait varier les durées de séjour des animaux sur le rota-rod de telle sorte que le premier lot de traités demeure 30 secondes sur le rota-rod, le second : 1 minute, le troisième : 2 minutes et le quatrième : 4 minutes.

- Les valeurs correspondantes de la C E P, mesurées 7 heures après le traitement et calculées comme il est indiqué Chapitre 2 - III ne sont pas significativement différentes l'une de l'autre (tableau 3 - 1), le temps le plus court apparait donc comme suffisant.

Tableau

Tableau : 3 - 1

EFFETS DES PRODUITS SUR LA CEP EN FONCTION DU TEMPS
DE CONTACT

temps de contact		30 sec.	1 mn.	2 mn.	4 mn.
ACETATE BASIQUE D'ALUMINIUM	CEP % variation	-23,32	-39,79	-44,17	-39,39
	t		1,5537	1,5324	1,7105
	P		0,1 < P < 0,2	0,1 < P < 0,2	0,1 < P < 0,2
	Signification		N S	N S	N S
SULFATE D'ALUMINIUM	CEP % variation	-27,64	-7,81	-34,67	-37,58
	t		1,8198	0,1761	0,0027
	P		0,05 < P < 0,1	0,8 < P < 0,9	P > 0,9
	Signification		N S	N S	N S
TANNIN A L'ETHER	CEP % variation	-46,03	-	-31,23	-67,41
	t		-	1,1804	1,6237
	P		-	0,2 < P < 0,3	0,1 < P < 0,2
	Signification		-	N S	N S

N S = non significatif

III. - METHODE APPLIQUEE A L'ETUDE DES TOPIQUES ANHIDROTIQUES

A. - Matériel

- Outre le palmoconductimètre, le matériel suivant a été utilisé :

1. - une tige tournante (rota-rod)* :

décrite initialement par DUNHAM et MIYA (1957)

C'est une tige cylindrique, de 30 mm de diamètre et de 300 mm de longueur, disposée horizontalement. 6 disques pleins et opaques de 240 mm de diamètre, perpendiculaires à l'axe du cylindre, délimitent 5 compartiments de 57 mm de longueur. Ces compartiments étant comptés à partir de la gauche de l'expérimentateur, le premier est réservé au traitement, le second au lavage et le troisième au séchage.

La tige cylindrique est entraînée par un moteur électrique à une vitesse de 17 tours/minute (vitesse vérifiée par chronométrage).

2. - de la gaze hydrophile

conforme à la pharmacopée et existant dans le commerce sous forme de compresses chirurgicales*. Le carré de 30 x 30 cm obtenu après dépliage est replié en 4 épaisseurs de façon à former une bande de 30 x 7 cm. Cette bande est enroulée autour du cylindre de la tige tournante à raison d'une par compartiment. A l'aide de fil à coudre, la bande est maintenue enroulée sur la tige qui est ainsi recouverte de 12 épaisseurs

3. - des pissettes en polyéthylène :

- une pissette de 250 ml par soluté essayé
- une pissette de 500 ml pour l'eau bidistillée

B. - Produits

- Les produits étudiés sont mis en solution dans l'eau bidistillée selon les concentrations mentionnées ci-dessous :

- Tannin à l'alcool : 1 % ; 5 % (agiter extemporanément)
- Tannin à l'éther : 1 % ; 5 % ; 20 % (agiter extemporanément)

* Apelab : 35, rue des Ecoles - 92220 BAGNEUX

* Pansements Froger Gosselin & Fils : 113, rue Lecourbe - PARIS

- Acide trichloracétique : 0,5 % ; 1,5 % ; 5 %.
- Ethanol : 5 % ; 10 % ; 20 % ; 30 %
- Chlorure de zinc : 1 % ; 10 % ; 30 %
- Phénosulfonate de zinc : 1 % ; 10 %
- Acétotartrate d'aluminium : 1 % ; 10 % ; 30 %
- Sulfate basique d'aluminium : 1 % ; 10 % ; 40 %
- Complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré : 0.05 % ; 0.1 % ; 1 %
5 % ; 10 %
- Formol : 0,5 % ; 5 % ; 30 %
- Glutaraldéhyde : 0,78 % ; 1,56 % ; 6,25 % ; 25 %
- Sulfate d'atropine : 0,001 % ; 0,1 %
- Iodure d'isopropamide : 0,1 % ; 0,25 % ; 1 %

C. - Animaux

- Les animaux employés sont des souris Swiss Orl, réparties par randomisation en lots expérimentaux de 10 ou 20 animaux selon les cas.

D. - Protocole expérimental

- Le protocole expérimental, schématisé figure 3 -1 , comprend les phases suivantes :

1. - Mesure de la C E P initiale

selon la méthode déjà décrite (chapitre 2 - III)

2. - Traitement local

- Le rota-rod est mis en marche. A l'aide de la pissette contenant la solution du produit à étudier, on imbibe la gaze du compartiment "traitement" du rota-rod (environ 10 - 15 ml)

- Une souris est placée sur la tige dans le compartiment précité pendant 30 secondes. Aussitôt après, elle est placée selon les cas, soit directement dans le compartiment "séchage" soit dans le compartiment "lavage"

3. - Lavage

- La souris est placée, pour une durée de 3 minutes, sur la tige du compartiment "lavage" dont la gaze a été préalablement imbibée d'eau bidistillée (environ 10 - 15 ml).

4. - Séchage

- Immédiatement après traitement ou lavage, la souris est placée sur

la tige du compartiment "séchage" du rota-rod, la gaze enroulée autour de la tige tournante à ce niveau étant demeurée sèche.

5. - Mesure de la C E P après traitement

- La mesure de la C E P est effectuée aux temps suivants après traitement : 1, 4, 7 (et éventuellement 24) heures.

6. - Calculs

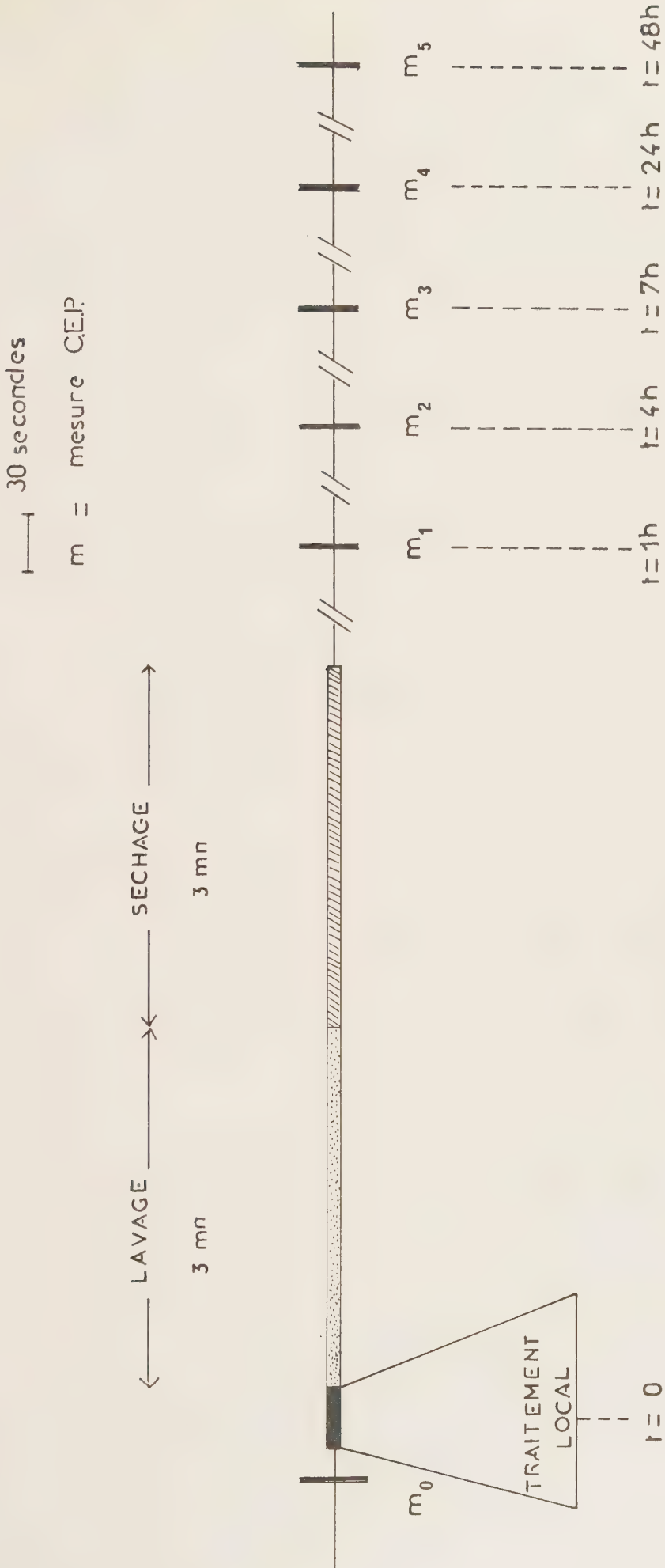
- L'effet local du produit sur la C.E.P. est exprimé par la formule :

$$\frac{CEP_t - CEP_o}{CEP_o} \times 100$$

Chaque fois que cela est possible, la courbe de régression "activité anhidrotique locale/log concentration de la substance étudiée" est calculée et soumise à l'analyse statistique. On en tire la concentration inhibitrice 50 (CI 50).

Figure

Figure: 3-1



Dans les essais § IV A. B. D. , le lavage n'est pas effectué

IV. - RESULTATS OBTENUS

A. - Relation entre la concentration des solutions appliquées et l'effet inhibiteur sur la C E P

1. - Tannins

- Dans la figure 3 - 2 , correspondant au tannin à l'alcool, on voit clairement que l'effet inhibiteur sur la C E P est lié à la concentration de la solution utilisée. Le même phénomène se retrouve avec le tannin à l'éther (figure 3 - 2). Dans les deux cas, les mesures faites à 4 et 7 heures apparaissent comme les plus démonstratives.

- Avec le tannin à l'éther, pour lequel trois concentrations ont été utilisées, les courbes de régression à 4 et 7 heures ont été calculées (figure 3-2 et tableau 3-2). Toutes deux , elles possèdent une régression significative (tableau 3-3). La concentration inhibitrice 50 correspondante est de 25.5 % (7h)

2. - Acide trichloracétique

- Avec l'acide trichloracétique, on retrouve également une relation entre la concentration et la diminution de la C E P (figure 3-3), toutefois la courbe de régression "conc./var. CEP" n'est hautement significative qu'à la mesure de 4 heures (tableau 3-3). La C I 50 est de 14.77 %

3. - Ethanol

- Il n'a pas été possible de mettre en évidence de relation entre la concentration de la solution d'éthanol et la diminution de la C E P qui varie énormément entre - 5 et - 78 %.

4. - Dérivés du zinc

- Le chlorure de zinc a donné des résultats peu nets (figure 3-4) au contraire du phénosulfonate de zinc (figure 3-4) pour lequel l'influence de la concentration s'affirme surtout à la mesure de 7 heures.

5. - Dérivés de l'aluminium

- L'acétotartrate d'aluminium (figure 3 - 5) présente une différence nette entre la concentration de 1 % (inactive) et celles de 10 et 30 % qui toutes deux ont une activité semblable. A la 7e heure, il existe, avec la concentration de 1 %, une augmentation de la C E P, sans doute due à une réaction sécrétoire sudorale.

- Avec le sulfate basique d'aluminium, la différence entre la faible concentration d'une part et les deux concentrations plus élevées d'autre part se retrouve, mais elle est nette uniquement à la mesure de 4 heures (figure 3-5).

- Le complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré, montre, quant à lui, une très bonne relation entre la concentration de la solution et l'abaissement de la C E P. A partir des C E P de 4 heures, il a été possible de calculer les courbes de régression correspondantes (tableau 3-2) et de constater leur signification statistique (tableau 3-3) au cours de 3 essais différents.

6. - Aldéhydes

- Dans le cas du formol, l'augmentation de la concentration des solutions est bien suivie par une diminution plus accentuée de la C E P (figure 3 - 6) ; les courbes de régression (tableaux 3-2 et 3-4) sont significatives à la mesure de 4 heures et à celle de 7 heures. Il est donc possible de déterminer une CI 50.

- Il en est de même avec le glutaraldéhyde où l'on a pu, dans 3 essais différents, calculer les équations de régression "Conc/abaissement CEP à 4 heures" (tableau 3-2) et s'assurer de leur signification statistique (tableau 3-4)

7. - Anticholinergiques

- Le sulfate d'atropine, utilisé comme topique, exerce un effet qui est lié à la concentration (figure 3-7) ; mais on voit que pour mettre en évidence une différence d'activité entre deux concentrations, il faut que celles-ci soient très éloignées (0,001 et 0,01 %).

-L'iodure d'isopropamide , quant à lui , assure une diminution de la CEP. (figure 3-7) . La courbe de régression " conc./ var.CEP " n'est hautement significative qu'à la mesure de 7 h. (tableaux 3 - 2 et 3 - 4) . La CI 50 est de 0,87 % .

B. - Etude de la durée d'action

- Les mesures répétées (1, 4, 7, 24 heures), et le cas échéant au-delà, ont permis de constater la persistance de l'activité anhidrotique au-delà de 24 heures pour le glutaraldéhyde, 24 heures pour le complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré et le phénosulfonate de zinc. Par contre, à la 24^è heure, l'activité anhidrotique de l'atropine appliquée localement a totalement disparu et celle des tannins est très faible à pratiquement nulle (tableau 3-5).

C. - Etude de l'activité rémanente après lavage

- La figure 3 - 8 et le tableau 3 - 6 montrent que l'activité du complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré disparaît si son application est immédiatement suivie par un lavage.

- Au contraire, le lavage n'entraîne aucune diminution de l'activité anhidrotique locale du glutaraldéhyde (figure 3 - 8 et tableau 3 - 6) dont la fixation cutanée paraît donc plus solide que celle du complexe d'aluminium.

D. - Comparaison de l'activité anhidrotique de deux produits.

- La comparaison des droites de régression (moyennes des 3 essais) (figure 3 - 9) et des CI 50 du glutaraldéhyde et du complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré permet, semble-t-il dans une certaine mesure, de comparer ces topiques anhidrotiques.

- Ainsi on peut dire que le complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré est 3 fois plus actif que le glutaraldéhyde, tout au moins en termes de concentrations actives.

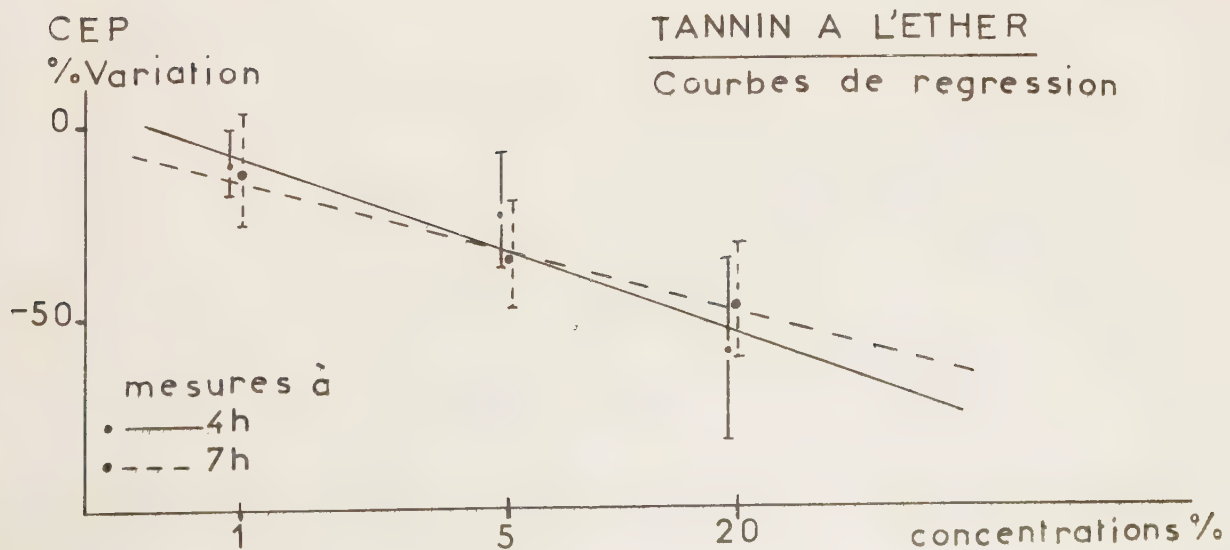
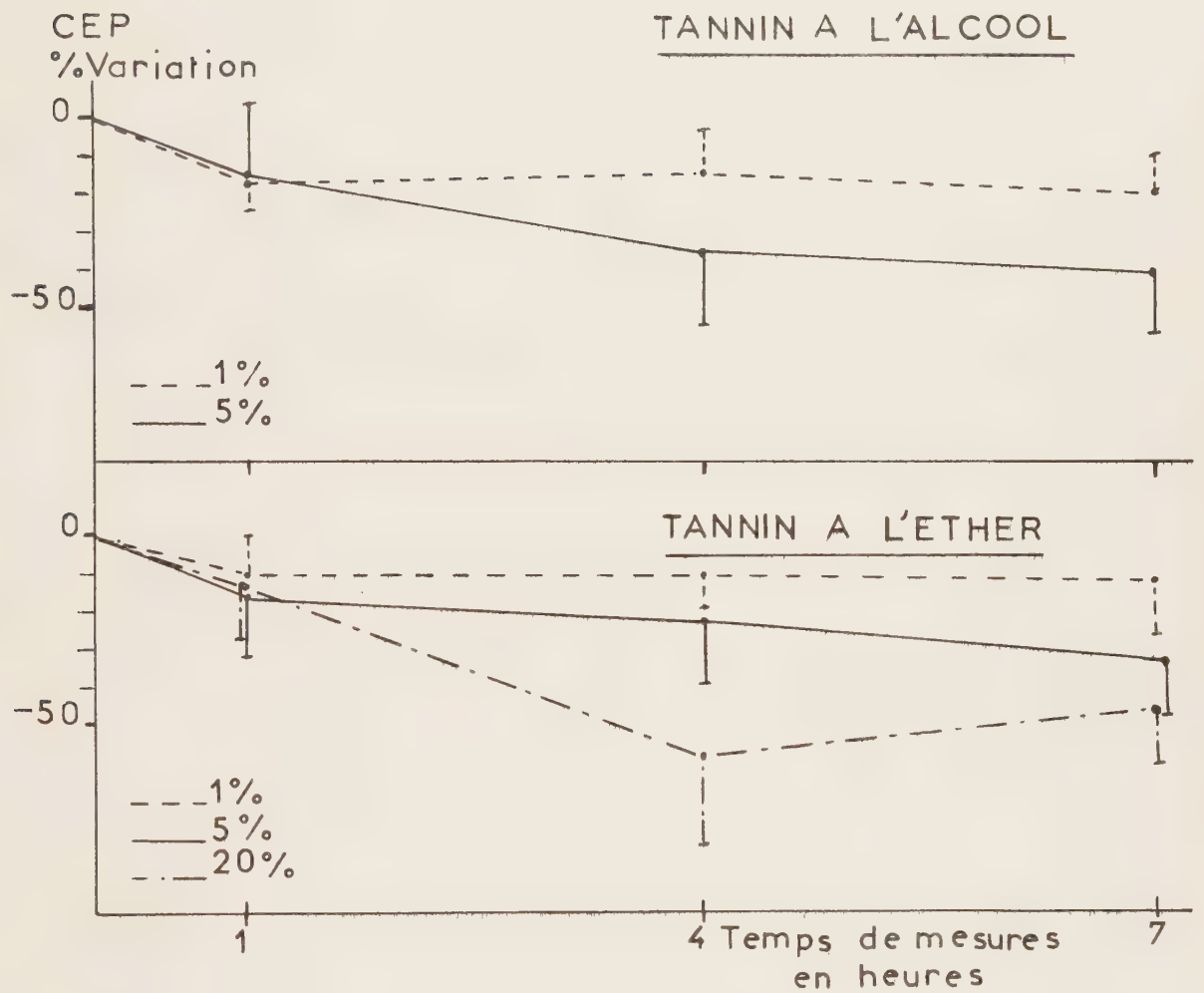
Figures

et

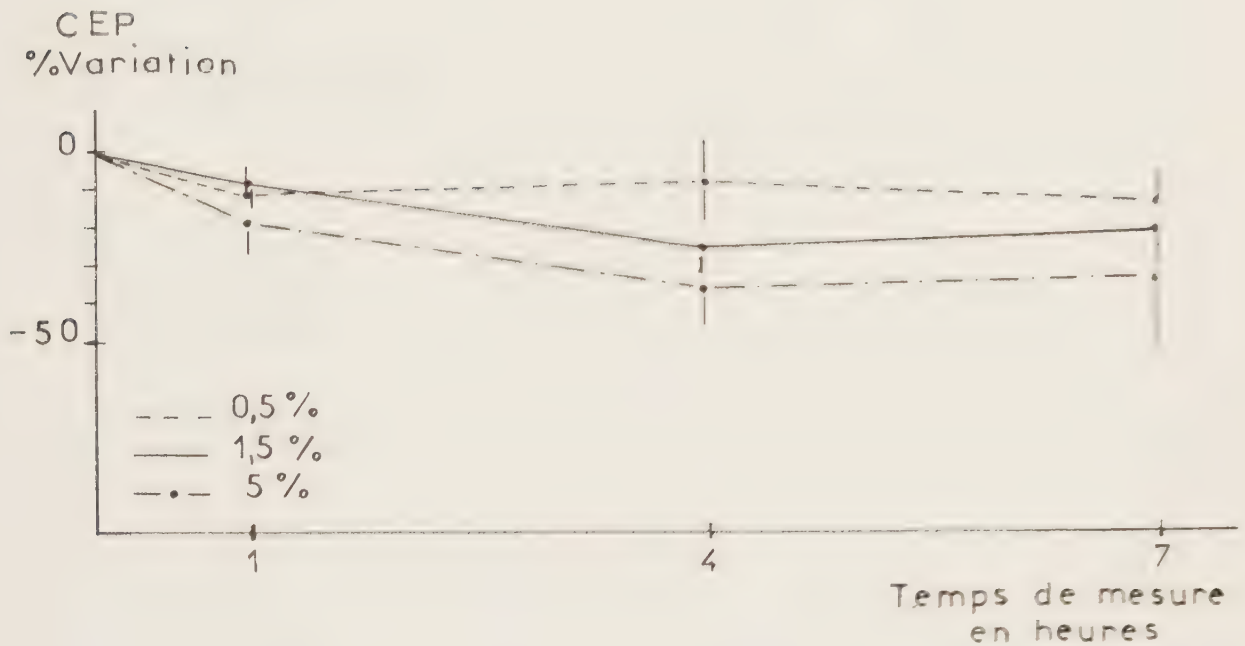
Tableaux

Figure 3 - 2

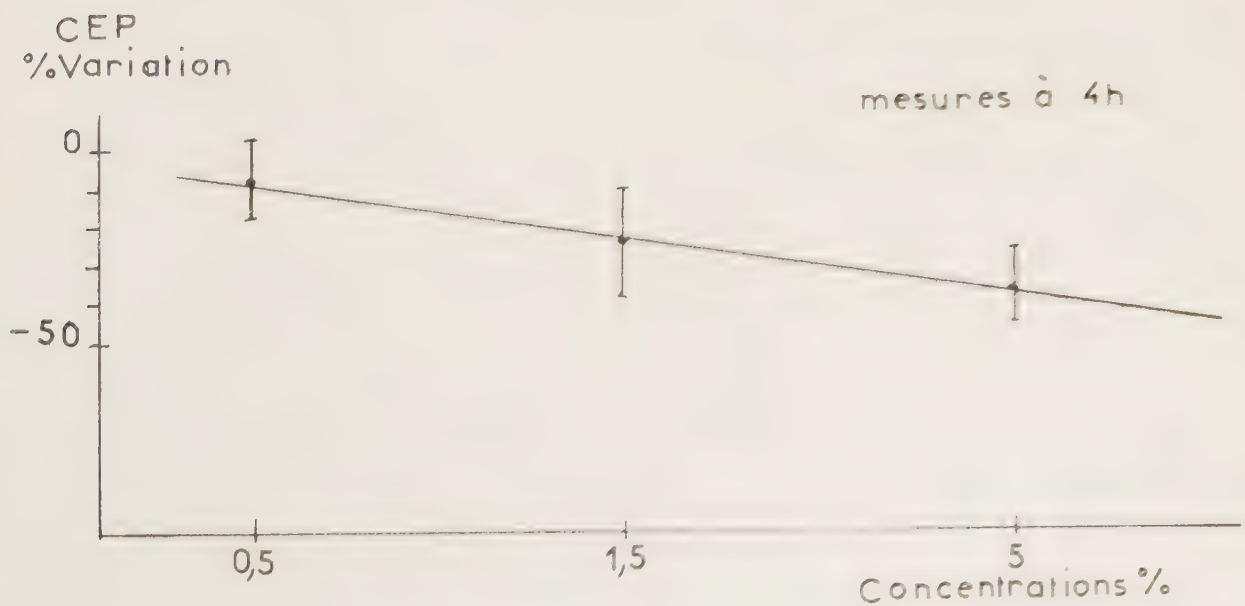
RELATION ENTRE LA CONCENTRATION DES
SOLUTIONS
ET L'EFFET INHIBITEUR SUR LA CEP



ACIDE TRICHLORACETIQUE
RELATION ENTRE LA CONCENTRATION DES
SOLUTIONS ET L'EFFET INHIBITEUR SUR LA CEP

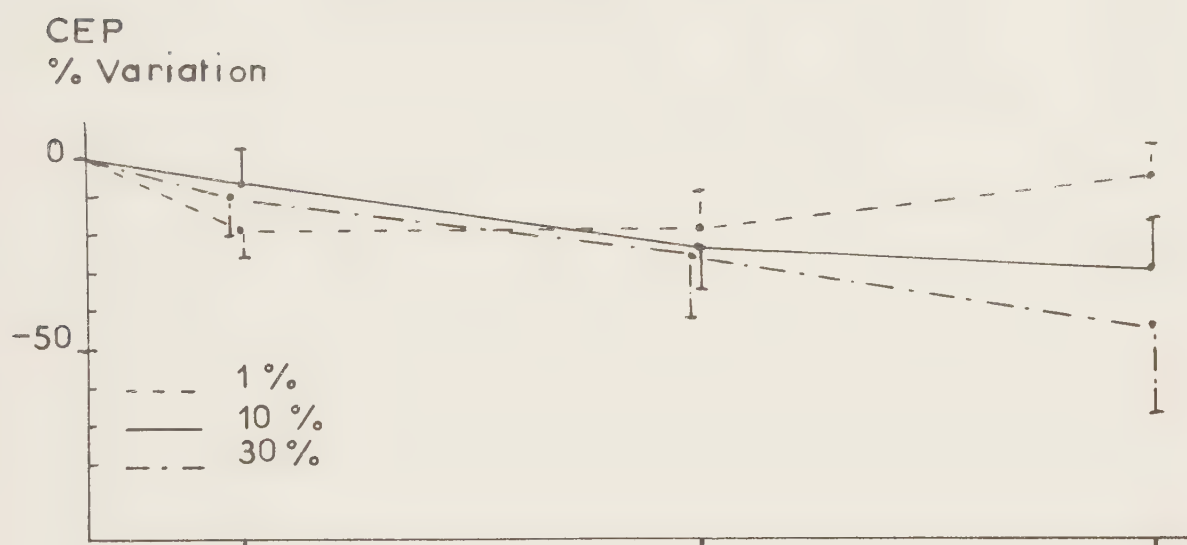


COURBE DE REGRESSION "CONC./VAR.CEP"



RELATION ENTRE LA CONCENTRATION DES SOLUTIONS
ET L'EFFET INHIBITEUR SUR LA CEP

CHLORURE DE ZINC



PHENOSULFONATE DE ZINC

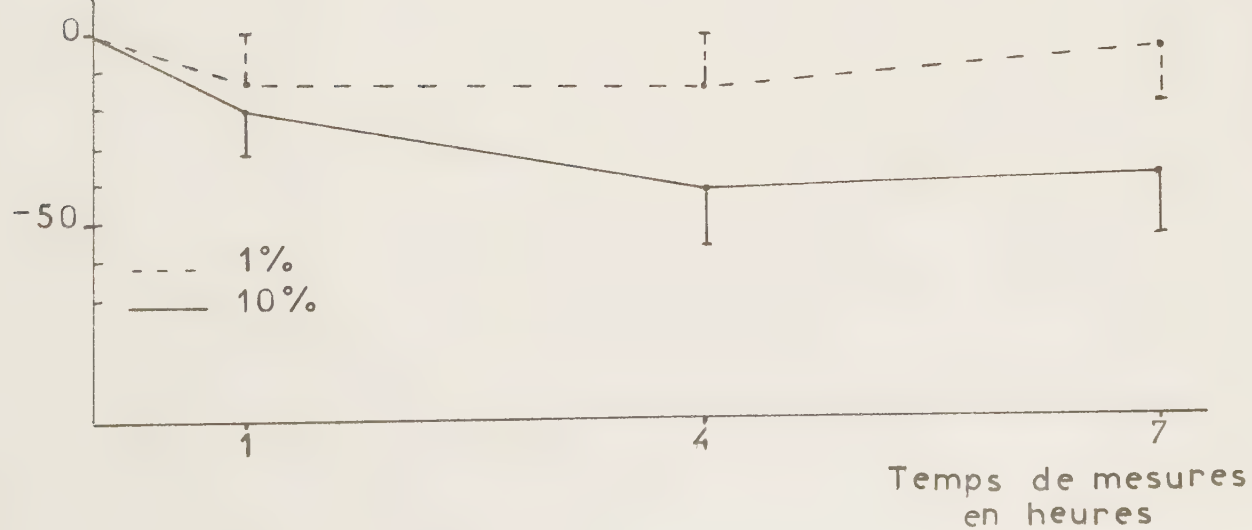


Figure 3-5

RELATION ENTRE LA CONCENTRATION DES
SOLUTIONS ET L'EFFET INHIBITEUR SUR LA CEP

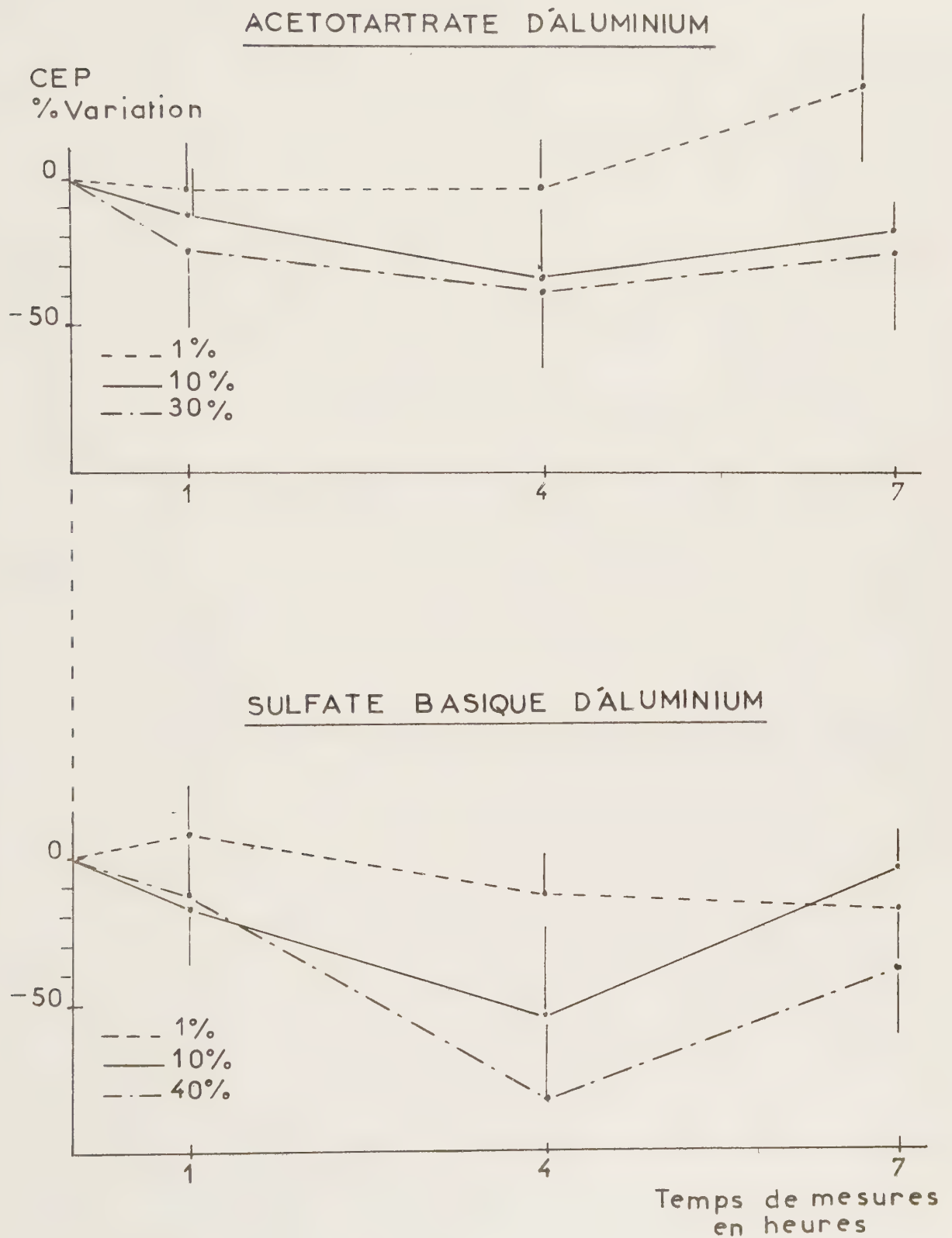


Figure 3-6

RELATION ENTRE LA CONCENTRATION DES
SOLUTIONS ET L'EFFET INHIBITEUR SUR LA CEP

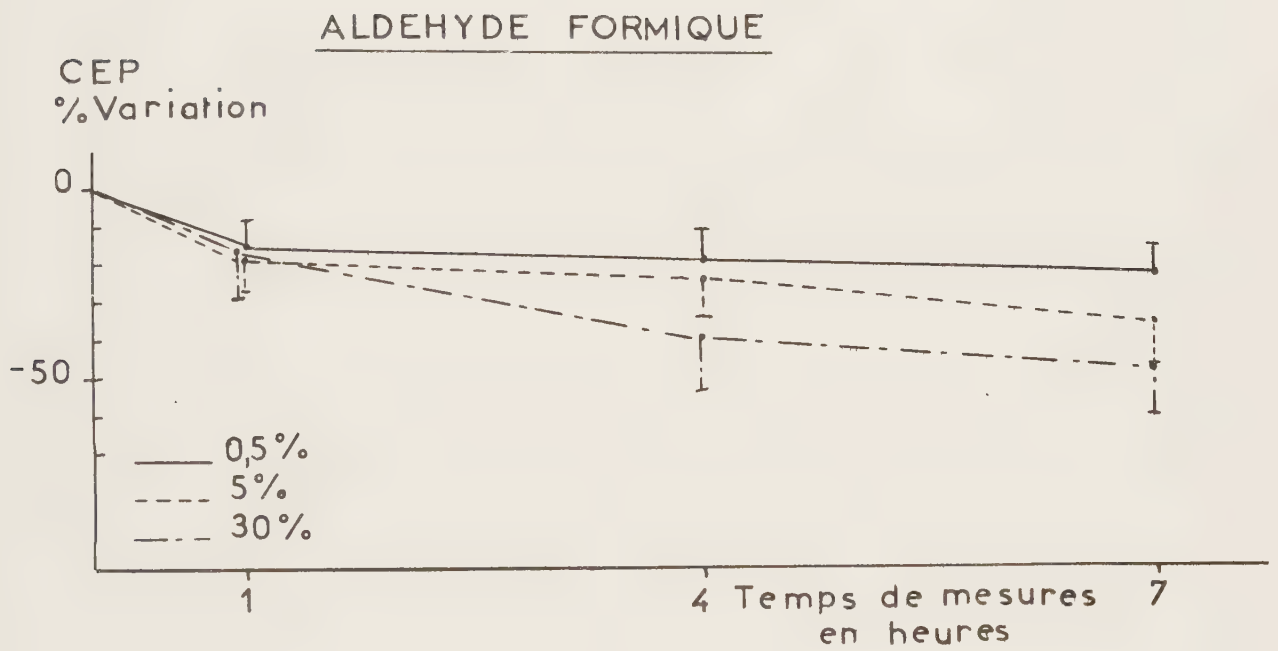
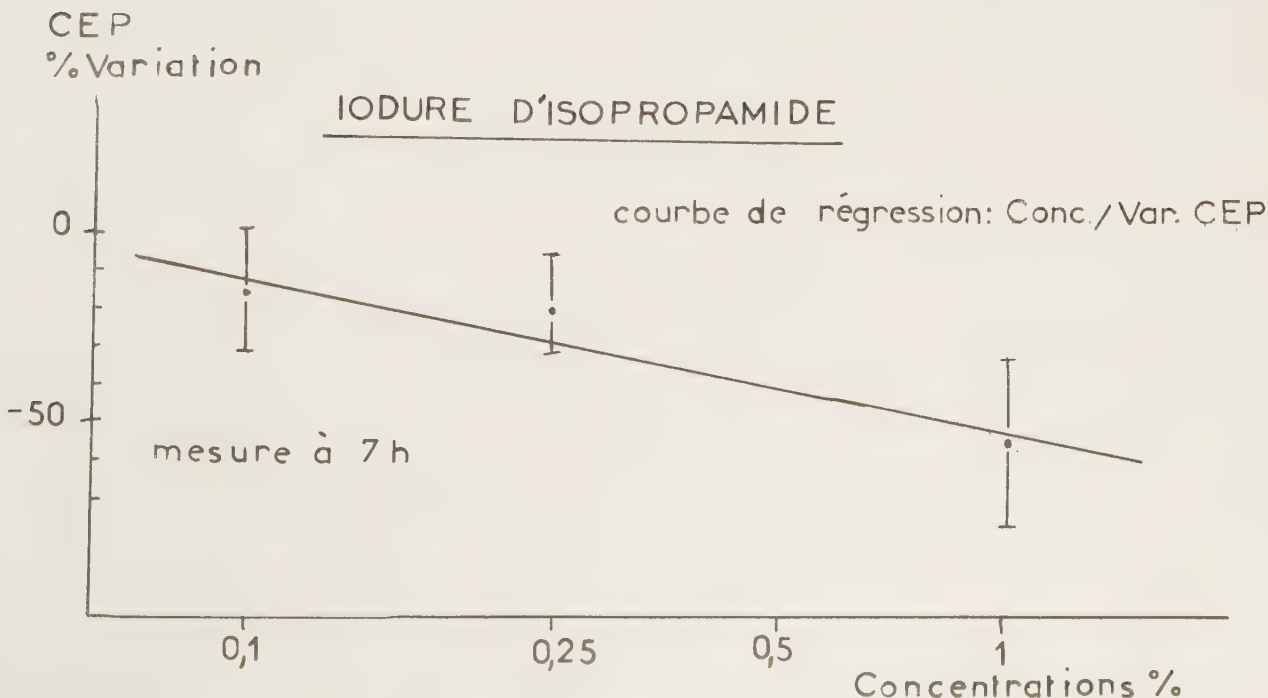
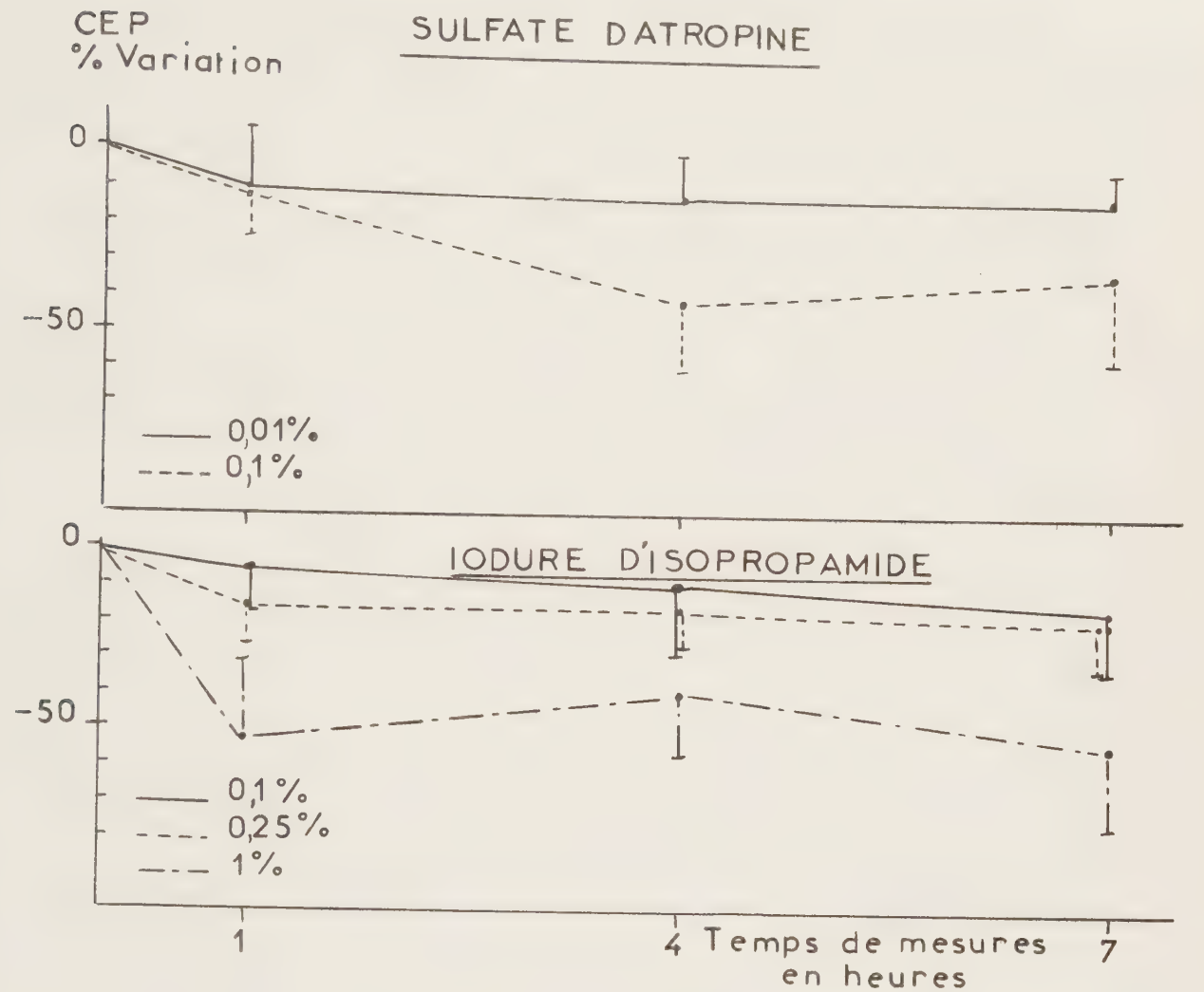


Figure 3_7

RÉLATION ENTRE LA CONCENTRATION DES
SOLUTIONS ET L'EFFET INHIBITEUR SUR LA CEP



ETUDE DE L'ACTIVITE REMANENTE APRES LAVAGE

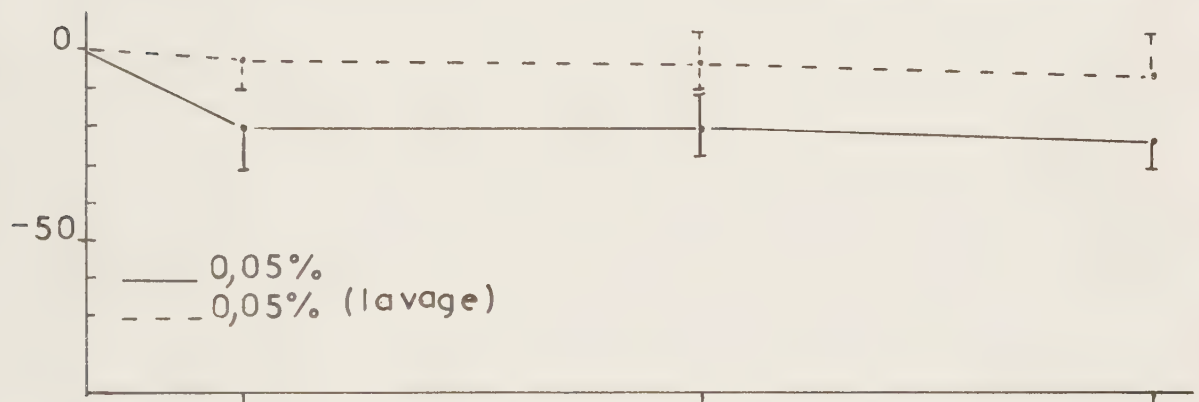
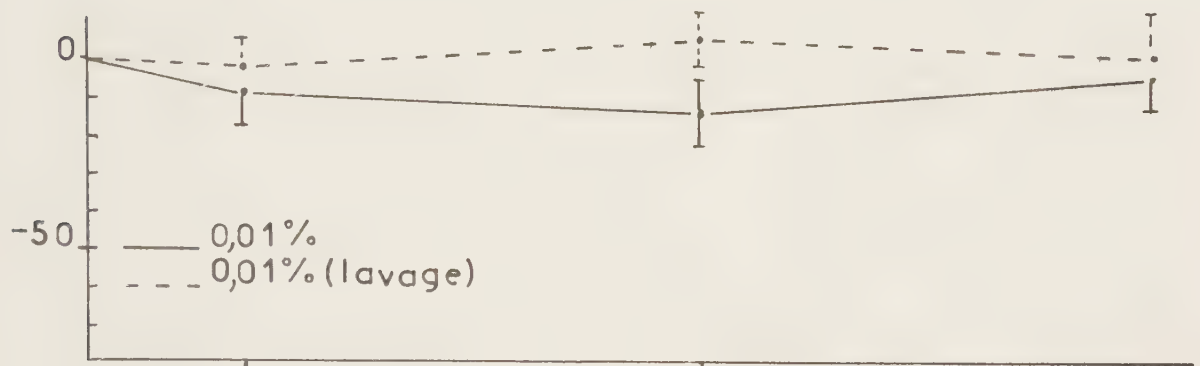
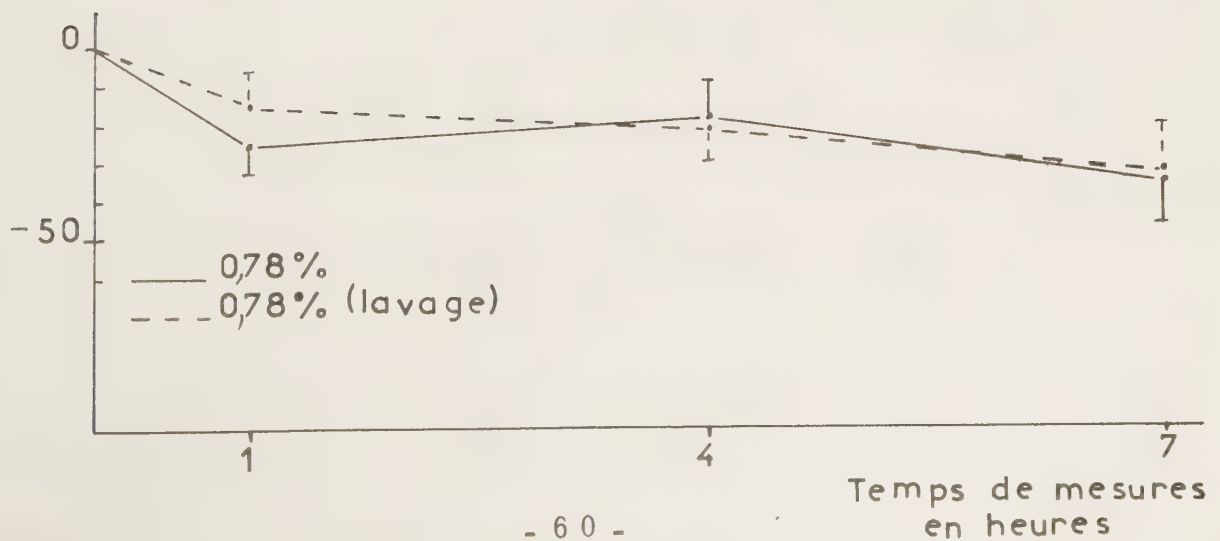
COMPLEXE D'HYDROXYDE D'ALUMINIUM CHLORECEP
% VariationGLUTARALDEHYDE

Figure 3-9

COMPARAISON DE L'ACTIVITE ANHIDROTIQUE

°----- GLUTARALDEHYDE
 ;----- COMPLEXE D'HYDROXYDE D'ALUMINIUM CHLORE

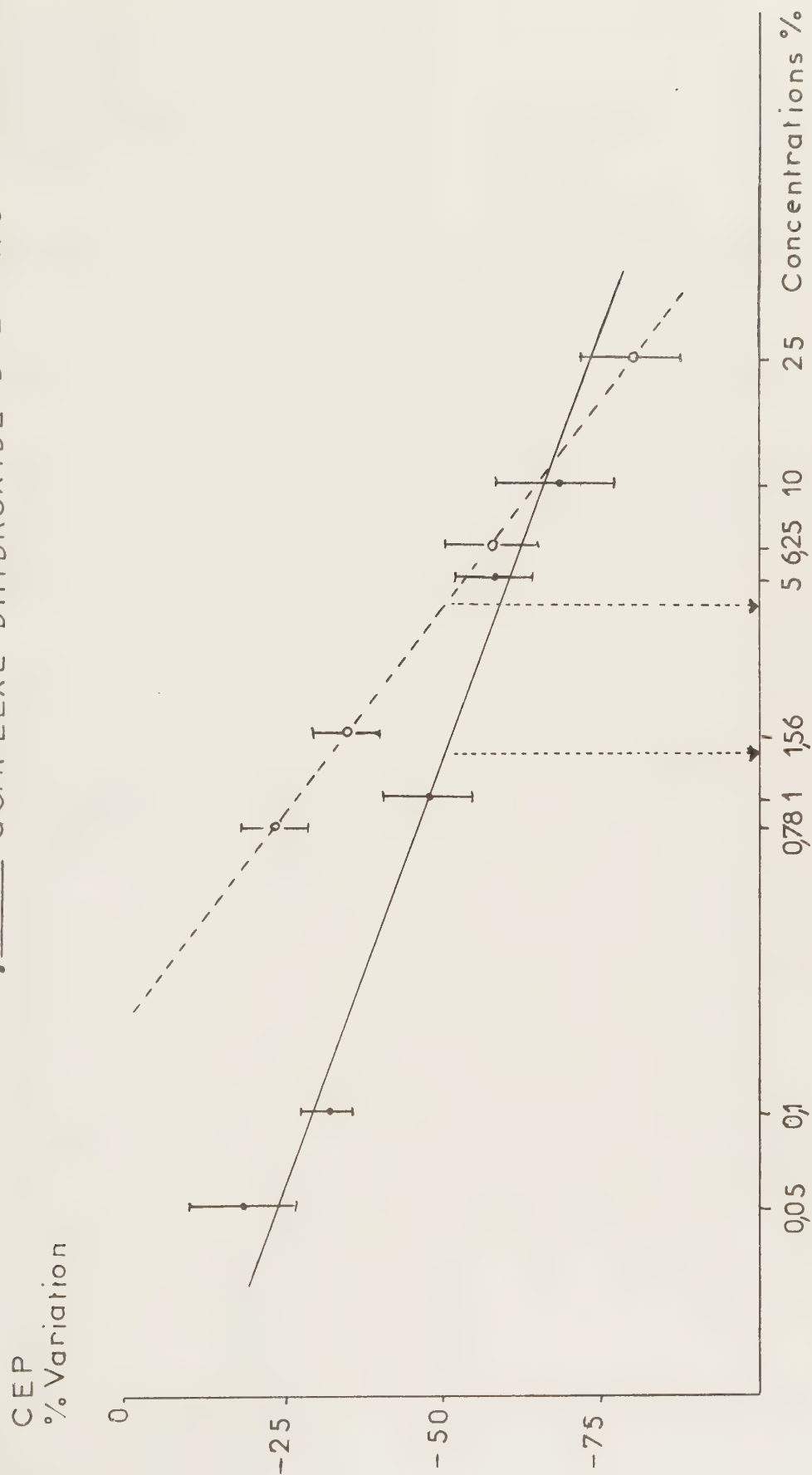


Tableau : 3 - 2

ANHIDROTQUES LOCAUX : Relation concentration / effet anhidrotique

PRODUITS	temps de mesure	EQUATIONS	DE	LA	REGRESSION	C I 50 (g/100ml)
TANNIN A L' ETHER	4h	(- 36,65 ± 8,45)	log x	-	5,68 ± 5,63	16,19
	7h	(- 26,96 ± 6,90)	log x	-	12,06 ± 4,60	25,50
ACIDE TRICHLORACETIQUE	4h	(- 28,05 ± 6,42)	log x	-	17,20 ± 1,22	14,77
	7h	(- 20,80 ± 8,15)	log x	-	16,93 ± 1,55	38,90
COMPLEXE D'HYDROXYDE D'ALUMINIUM CHLORE ₁ ^e essai	4h	(- 13,96 ± 2,84)	log x	-	45,82 ± 0,49	1,99
	4h	(- 20,95 ± 2,15)	log x	-	47,71 ± 0,35	1,28
	4h	(- 18,83 ± 4,28)	log x	-	48,91 ± 0,75	1,14
	4h	(- 18,47 ± 1,89)	log x	-	47,16 ± 0,11	1,42
FORMOL	4h	(- 10,96 ± 4,12)	log x	-	20,00 ± 2,58	51,64
	7h	(- 13,90 ± 4,16)	log x	-	26,19 ± 2,60	
GLUTARALDEHYDE	4h	(- 36,66 ± 6,15)	log x	-	25,96 ± 3,50	4,52
	4h	(- 33,22 ± 4,05)	log x	-	28,45 ± 2,30	4,39
	4h	(- 48,41 ± 4,67)	log x	-	22,65 ± 2,66	3,67
	4h	(- 37,47 ± 2,81)	log x	-	26,47 ± 1,60	4,17
ISOPROPANIDE	4h	(- 30,76 ± 9,01)	log x	-	38,23 ± 4,81	2,41
	7h	(- 40,96 ± 10,92)	log x	-	52,33 ± 5,83	0,87

Tableau : 3 - 3

ANALYSE DE LA VARIATION DE LA REGRESSION
LOG. DOSE / VARIATION DE LA CONDUCTIVITE

	Origine de la Variation	Somme des carrés	d d l	Variance	F	P	Signi- fica- tion
TANNIN A L'ETHER	mesure 4h.	R.L. 11392,00 D.R. 1203,22 R. 15752,07 T. 28347,29	1 1 27 29	11392,00 1203,22 583,41	19,52 2,06	<0,001 >0,05	H S N S
	mesure 7h.	R.L. 6165,22 D.R. 62,38 R. 11243,34 T. 17470,94	1 1 27 29	6165,22 62,38 416,42	14,80 0,14	<0,001 >0,20	H S N S
TRICHLOR- ACETIQUE	mesure 4h.	R.L. 7875,89 D.R. 97,27 R. 23851,63 T. 31832,79	1 1 57 59	7875,89 97,27 418,59	18,81 0,23	<0,001 >0,20	H S N S
	mesure 7h.	R.L. 4332,01 D.R. 80,68 R. 38534,28 T. 42946,97	1 1 57 59	4332,01 80,68 676,04	6,40 0,11	<0,05 >0,20	S N S
COMPLEXE D'ALUMINIUM D'HYDROXYDE CHLORE	1 ^e essai	R.L. 4617,56 D.R. 344,55 R. 6916,32 T. 11878,43	1 2 36 39	4617,56 176,27 192,12	24,03 0,89	<0,001 >0,20	H S N S
	2 ^e essai	R.L. 8392,52 D.R. 517,30 R. 15867,00 T. 24847,32	1 2 36 39	8392,52 293,90 440,75	19,04 0,66	<0,001 >0,20	H S N S
	3 ^e essai	R.L. 18043,38 D.R. 328,17 R. 16883,55 T. 35255,10	1 3 45 49	18043,38 109,39 375,19	48,09 0,29	<0,001 >0,20	H S N S

d d l = degré de liberté

R.L. = régression linéaire

R. = variation résiduelle

D.R. = déviation de la régression

t T. = total

Tableau : 3 - 4

ANALYSE DE LA VARIATION DE LA REGRESSION
LOG. DOSE / VARIATION DE LA CONDUCTIVITE

		Origine de la Variation	Somme des carrés	d d l	Variance	F	P	Signi- fica- tion
FORMOL	mesure 4h.	R.L.	3824,16	1	3824,16	7,06	$< 0,05$ $> 0,20$	S N S
		D.R.	571,67	1	571,67	1,05		
		R.	30849,54	57	541,22			
		T.	35245,37	59				
	mesure 7h.	R.L.	6140,17	1	6140,17	11,66	$< 0,01$ $> 0,20$	S N S
		D.R.	3,39	1	3,39	0,006		
		R.	29992,83	57	526,19			
		T.	36136,39	59				
GLUTARALDEHYDE	1 ^e essai	R.L.	17982,06	1	17982,06	34,67	$< 0,001$ $> 0,20$	H S N S
		D.R.	586,83	2	293,41	0,56		
		R.	18668,16	36	518,56			
		T.	37237,05	39				
	2 ^e essai	R.L.	29540,14	1	29540,14	66,00	$< 0,001$ $> 0,20$	H S N S
		D.R.	204,86	2	102,43	0,22		
		R.	34013,80	76	447,55			
		T.	63758,80	79				
	3 ^e essai	R.L.	31356,87	1	31356,87	102,89	$< 0,001$ $> 0,20$	H S N S
		D.R.	156,80	2	78,40	0,25		
		R.	10971,00	36	304,75			
		T.	42484,67	39				
ISOPROPAMIDE	mesure 4h.	R.L.	4798,82	1	4798,82	11,39	$< 0,01$ $> 0,20$	S N S
		D.R.	176,85	1	176,85	0,41		
		R.	11371,32	27	421,16			
		T.	163 6,99	29				
	mesure 7h.	R.L.	8507,76	1	8507,76	14,34	$< 0,001$ $> 0,20$	H S N S
		D.R.	932,08	1	932,08	11,57		
		R.	16017,21	27	593,23			
		T.	25457,05	29				

d d l = degré de liberté
R.L. = régression linéaire D.R. = déviation de la régression
R. = variation résiduelle T. = total

Tableau : 3 - 5

ETUDE DE LA DUREE D ' ACTION

(effets à la 24^e heure)

Produits	Concentration (g/ml)	CEP % variation
TANNIN A L'ALCOOL	5,00	-12,42 (-24,53 ; - 0,30)
TANNIN A L'ETHER	20,00	- 6,74 (-13,87 ; + 0,38)
PHENOSULFATE DE ZINC	10,00	-18,54 (-26,25 ; -10,83)
ACETOTARTRATE D'ALUMINIUM	10,00	-10,21 (-20,61 ; + 0,18)
SULFATE BASIQUE D'ALUMINIUM	40,00	+ 6,61 (- 7,76 ; +21,00)
SULFATE D'ATROPINE	0,10	+ 1,12 (-10,05 ; +12,29)
GLUTARALDEHYDE	6,25	-19,79 (-28,99 ; -10,58)
"	25,00	-72,47 (-85,00 ; -59,94)
CCOMPLEXE D'HYDROXYDE D'ALUMINIUM CHLORE	0,1	-14,39 (-23,56 ; - 5,22)
"	1,00	-18,59 (-27,20 ; - 9,97)
"	10,00	-19,26 (-28,36 ; -10,16)

Probabilité : 0,05%

Tableau : 3 - 6

ETUDE DE L'ACTIVITE REMANENTE APRES LAVAGE
(mesures à 4 heures)

	COMPLEXE D'HYDROXYDE D'ALUMINIUM CHLORE			GLUTARALDEHYDE	
	0,01%			0,78%	
	sans lavage	avec lavage	sans lavage	avec lavage	avec lavage
CEP % variation	-13,39	+6,15	-19,37	-3,26	-17,75
t	3,4955			2,9236	
P	0,001 < P < 0,01			0,001 < P < 0,01	
Signification	S			S	
	0,6 < P < 0,7			0,6 < P < 0,7	
	NS			NS	

nombre par groupe = 10.

nombre par groupe = 20

S = significatif

NS = non significatif

V. - DISCUSSION

A. - Dans l'ensemble, les résultats obtenus sont en accord avec ce que l'on peut savoir de l'utilisation commerciale en tant que topiques anhidrotiques des divers produits étudiés. Ainsi, l'alcool éthylique a une action très irrégulière aux concentrations de 20 et 30 %. Le formol présente, lui aussi, une action assez irrégulière, mais par contre, l'autre aldéhyde essayé, le glutaraldéhyde est très satisfaisant. Pour sa part, le complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré paraît nettement plus efficace que les autres sels d'aluminium et son activité est plus constante.

B. - Un point important est la reproductibilité des résultats. Avec les produits actifs - tels que le glutaraldéhyde et le complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré - la relation "conc/baisse de la CEP" se retrouve toujours, mais il existe une certaine variation d'ensemble. Ainsi (tableau 3-2) en ce qui concerne le glutaraldéhyde, la CI 50 obtenue dans chacun des 3 essais varie de 4,52 à 4,39 et 3,67, soit une différence respective de - 2,87 % et - 18,8 % de ces 2 derniers résultats par rapport au premier. De même, les CI 50 du complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré trouvées au cours de chacun des 3 essais sont 1,99 ; 1,28 et 1,4 soit - 35,67 % et - 29,64 % pour les valeurs des 2e et 3e essais vis à vis du premier.

- Il faut donc être très prudent dans la comparaison de l'activité de deux anhidrotiques et n'exprimer un rapport d'activité qu'avec ses limites calculées à partir des valeurs extrêmes de chacune des CI 50.

Ainsi pour la comparaison du glutaraldéhyde et du complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré, on a pour le premier de ces produits en faisant le pool des 3 essais

$$y = (-37,88 \pm 2,81) \log x - 26,48 \pm 1,60$$

En remplaçant y par - 50, il vient :

$$\log x = \frac{50 - 26,48}{37,88} = 0,6209$$

$$\text{et CI 50} = 4,17 \%$$

En tenant compte des erreurs sur la pente et sur l'ordonnée à l'origine, les CI 50 extrêmes sont donc : 3,45 % et 5,20 %.

Le même calcul effectué pour le second produit (tableau 3-2) donne CI 50 = 1,42 % avec pour valeurs extrêmes 1,36 % et 1,50 %

Le rapport $\frac{\text{CI 50 Glut.}}{\text{CI 50 C. Alu.Cl.}}$ minimal est donc égal à 2,30 et le rapport maximal est : 3,82

On pourra donc donner le rapport d'activité de ces 2 produits sous la forme suivante :

$$\frac{\text{CI 50 glut.}}{\text{CI 50 C. Alu.Cl.}} = 2,93 \quad (2,30 \longleftrightarrow 3,82)$$

C. - Les publications portant sur l'étude expérimentale des topiques anhidrotiques sont peu nombreuses et nous manquons donc d'éléments de comparaison. Sur la souris, il n'existe, à notre connaissance, que les travaux effectués par SIVADJIAN (1965-c, 1967) à l'aide de sa méthode hygrographique. Cet auteur a essayé localement deux anticholinergiques- l'isopropamide et la prométhazine- qu'il a appliqués sur la patte postérieure droite de la souris "à l'aide d'un petit morceau de chiffon" (dixit). Avec le second produit SIVADJIAN (1967) a obtenu un effet antisudoral à partir d'une concentration de 1 %, voisin donc de celui trouvé chez l'homme (STOUGHTON et al, 1964) où la transpiration axillaire est inhibée à la concentration de 0,5 %.

- En ce qui concerne l'isopropamide, les résultats de SIVADJIAN (1967) sont reproduits tableau 3-7 tels que les a donnés cet auteur.

Chez l'homme, l'ionophorèse d'une série de 11 anticholinergiques (SHELLEY, HORVATH, 1951) a permis de constater la particulière activité anhidrotique de l'atropine sous forme de méthylnitrate et de sulfate et surtout du bromhydrate de scopolamine. Cette activité se manifeste vis-à-vis de la sudation thermique et peut persister plusieurs semaines.

- Il semble encore plus difficile de trouver des travaux étudiant l'activité des anhidrotiques non cholinergiques. En cela, nous pensons pouvoir nous associer à l'opinion de PAPA et KLIGMAN (1967), qui trouvent "étrange la pénurie de travaux expérimentaux sur un matériel qui est cependant utilisé quotidiennement par des millions de personnes". En ce qui

concerne les sels d'aluminium, nous avons noté que le chlorure était utilisé sous forme de solutions à 10 et 20 % (GORDON, MAIBACH, 1968) et que le "complexe d'hydroxyde d'aluminium chloré exerçait un effet anhidrotique modéré chez la moitié des sujets testés" (ROSENBERG et al 1962). C'est évidemment peu précis

- Dans la littérature, il est également dit que le glutaraldéhyde est actif à la concentration de 5 % (SATO, DOBSON, 1969). Le formol, à la même concentration a été utilisé, en ionophorèse pour bloquer la sécrétion sudorale pendant 2 à 4 semaines (ICHIHASHI, 1936) (KUNO, ICHIHASHI, 1937)

- Dans ces conditions, il n'est donc pas possible de nous livrer à une discussion plus approfondie de nos résultats.

Tableau

Tableau : 3 - 7

ACTION ANHIDRCTIQUE DE L ' ISOPROPAMIDE

Essais de SIVADJAN (1967) reproduits
intégralement à partir du texte original

Solution 2,5 p. 100	Une application de 3 minutes Arrêt dans les 2 pattes arrière	Une application de 1 minute Arrêt dans la pat- te traitée seule, puis généralisation aux deux pattes	Deux applications de 1 minute Arrêt dans les 2 pattes arrière
Reprise de la transpiration après 1 p. 100	6 heures en moyen- ne. Arrêt dans la patte traitée. Dans 75 _i .100 des cas généralisation aux 2pattes.	2 à 4 heures Dans 75 _r .100 des cas arrêt dans la patte traitée.	6 à 8 heures. Arrêt dans la patte traitée. Dans 50p. 100 des cas géné- ralisation dans les deux pattes.
Reprise de la transpiration après	3 - 4 heures	2 - 3 heures	3 heures environ

CHAPITRE IV

ETUDE DES PSYCHOLEPTIQUES

CHAPITRE 4

ETUDE DES PSYCHOLEPTIQUES

I. - LA REACTION PSYCHOGALVANIQUE

- La première étude de la réaction psychogalvanique est due à FERE (1888). Cet auteur observa une augmentation du courant continu délivré par un générateur (courant exosomatique) lorsqu'un sujet, fermant le circuit à l'aide de ses mains, était soumis à des excitations sensorielles ou émotives. Cette augmentation de l'intensité du courant a pour origine une baisse de la résistivité, ou ce qui revient au même, une élévation de la conductivité électrique palmaire.

- Ce phénomène a été appelé "reflexe psychogalvanique" (psycho-galvanischer Reflex = P G R) par VERAGUTH (1907 - 1908), "réponse galvanique cutanée" (galvanic skin response : G S R) par LANDIS (1932) et "réponse électrodermale" (electrodermal response : E D R) par RUCKMICK (1933). Il est connu aussi sous le nom d'"effet FERE". Nous l'appellerons ci-dessous "réaction psychogalvanique" (R P G), l'utilisation du terme "réflexe" nécessitant, à notre avis, la connaissance complète du circuit réflexe, ce qui ne semble pas le cas.

- Comme la conductivité électrique palmaire (C E P), la R P G, qui n'est que la variation de celle-ci, est directement fonction de la sécrétion sudorale (THOMAS, KORR, 1957) (ADAMS, VAUGHAN, 1963) (DARROW, GULLICKSON, 1970). Plus précisément, la R P G dépend de la sécrétion sudorale émotionnelle dont la topographie palmaire et plantaire est élective (Mc GREGOR, 1952). Bien entendu , cette sécrétion est elle-même, à la périphérie, sous contrôle neurovégétatif, comme le démontre l'absence de R P G du côté où a été réalisée une sympathectomie (RICHTER, 1927).

- On doit différencier la R P G du "potentiel cutané" (skin potential : SP, ou mieux : skin potential response S P R) appelé également "effet TARCHANOFF". Celui-ci peut être enregistré directement au niveau

de la peau (courant endosomatique) en réponse à un stimulus du même type que celui évoqué précédemment. Cependant les deux phénomènes présentent un haut degré de corrélation et les résultats obtenus avec les méthodes fondées sur chacun d'eux sont tout à fait comparables (JEFFRESS, 1928) (THOULESS, 1930) (DARROW, 1927) (WILCOTT, 1958-a). La mesure de la R P G semble toutefois donner des résultats plus constants que celle du potentiel (WELLS, FORBES, 1911)

II - MISE AU POINT DE LA METHODE

- La mise au point de la méthode a porté sur les sujets d'expérimentation et les conditions expérimentales.

A. - Sujets d'expérimentation

1. - Choix de la souche des souris

- Les 5 souches de souris : Swiss Orl (animaux conventionnels), OF₁ SPF, CD₁ COBS SPF, C₃H/St CrI SPF, C₅₇ BL/6 St CrI SPF déjà essayées vis à vis de leur C E P (chapitre 2 - II) ont été également testées afin de connaître leur sensibilité au stimulus choisi : le photostimulus (voir ci-dessous § B), et donc l'intensité de leur R P G. Il était en effet important que celle-ci fut la plus élevée possible puisque la méthode était fondée sur l'inhibition de ce phénomène.

- Des lots de 20 animaux (tous femelles) ont été constitués pour chaque souche. Le tableau 4-1 montre que la R P G maximale a été obtenue chez les souris Swiss Orl et CD₁ - COBS. Les Souches OF₁, C₃H/St CrI et surtout C₅₇ BL/6 St CrI présentent des R P G plus basses. On peut constater que les R P G obtenues avec ces souches sont significativement différentes de la R P G mesurée chez les Swiss Orl (comparaison des moyennes par le t-test).

En outre, la comparaison des variances fait apparaître une variance relativement plus élevée chez C₃H/St CrI et surtout C₅₇BL/6 St CrI que chez les autres souches.

La souche CD₁ COBS montre une R P G plus élevée que celle observée chez Swiss Orl mais qui, en fait, n'en est pas significativement différente. Les souris Swiss Orl étant moins chères que les souris CD₁ COBS, ce sont donc les premières qui ont été choisies.

2. - Influence du sexe des animaux

- La capacité de production de l'élevage local étant limitée, il était utile de savoir si l'on pouvait utiliser indifféremment des

mâles et des femelles. Un essai comparatif (tableau 4 -2) a montré que la R P G était semblable chez les deux sexes.

3. - Influence de l'âge des animaux

- L'influence de l'âge des animaux a été étudiée par comparaison des R P G obtenues dans 4 lots de 20 animaux correspondant aux âges suivants : 21-24 jours (10-14 g), 24-30 jours (15-20 g), 31-41 jours (20-25 g), et plus de 56 jours (30-35 g). Les valeurs obtenues pour la R P G (tableau 4-2) sont semblables ainsi que le démontre le t-test.

B. - Choix du stimulus provoquant la R P G.

- De nombreux stimuli ont été employés pour provoquer la R P G, celle-ci étant mesurée et calculée comme il est indiqué dans les pages suivantes.

1. - Stimuli nociceptifs

a) Stimulus électrique

-Le stimulus électrique ne devait pas être trop puissant car, dans ce cas, l'animal, en proie à la panique, cherchait à s'enfuir et se refusait à saisir les électrodes. Après divers essais, nous avons, à l'aide d'un stimulateur électronique* délivré un train d'ondes rectangulaires de 25 V à des intervalles de 500 msec pendant une seconde. Les électrodes étaient constituées par des aiguilles de 30 mm de long et 0,5 mm de section piquées dans le tissu cellulaire sous-cutané des pattes postérieures.

b) Stimulus mécanique

- Le stimulus mécanique choisi était celui du test d'HAFFNER (BIANCHI, FRANCESCHINI, 1954) : la queue de la souris étant pincée à l'aide d'une pince à artères.

c) Stimulus thermique

- Nous avons plongé la queue de la souris dans un récipient contenant de l'eau portée, à 56°C.

* Stimulateur type STISA sp n° 758 Equipements Industriels - 1 rue Monticelli
PARIS

2. - Stimuli sensitivo-sensoriels

a) Stimulus thermique

- La queue des souris était plongée dans de l'eau à 4°C.

b) Stimulus acoustique

- La sonnerie d'un minuteur* (79 décibels - gamme B) placé à 50 cm de l'animal était déclenchée pendant 10 secondes.

c) Stimuli visuels (stimuli lumineux ou photostimuli)

- Les stimuli suivants ont été utilisés chez des animaux placés depuis une heure à l'obscurité. La source de lumière, placée à 10 cm au-dessus de la tête de la souris était :

- un éclair (flash électronique pour photographie) ;
- une lampe de 1 000 W à atmosphère d'halogène allumée pendant 7 secondes
- une lampe à incandescence de 100 W allumée pendant le même temps.

- Dans ce dernier cas, il a été fait, des essais comparatifs ^{la} dans la chambre noire et à lumière du jour, dans le laboratoire.

- La figure 4 -1 rassemble les valeurs de la R P G correspondant aux divers stimuli employés ainsi que l'intervalle de confiance (I.C.) à $P. = 0,05$ correspondant. On peut constater que le photostimulus 1 000 W donne la plus forte R P G mais que son I.C. est important. Par contre, le photostimulus 100 W provoque une R P G à peine inférieure et dont l'I.C. est considérablement plus restreint. La comparaison, à l'aide du t-test, des diverses RPG par rapport à zéro (tableau 4 - 3) fait apparaître que les stimuli électrique, mécanique, thermique (en ce qui concerne l'eau froide) et acoustique donnent des valeurs non significativement différentes de zéro. Ces stimuli ne sont donc pas efficaces et ne peuvent pas être employés.

- Le stimulus thermique (par l'eau chaude) provoque une R P G significativement différente de zéro, mais relativement faible. Pour leur part, les photostimuli entraînent les R P G les plus élevées et toutes différentes de zéro $P < 0,001$) à condition toutefois que la

* Réveil avertisseur de laboratoire Jaeger - Référence 08.161.00

Prolabo - 12, rue Pelée - 75011 - PARIS

photostimulation et la mesure de la R P G soient réalisées à l'obscurité. La période d'acclimation à l'obscurité ne paraît pas indispensable.

C. - Recherche d'une accoutumance

- Afin de déterminer dans quelle mesure il était possible de répéter les stimuli, il était nécessaire de s'assurer si une accoutumance était susceptible de se développer et, dans ce cas, quelles en étaient les conditions.

1. - Répétition des stimuli au cours d'une période brève.

- Les stimuli (photostimuli à l'aide de la lampe à 100 W) ont été répétés sur une période de 185 minutes, aux temps précisés dans le tableau 4 - 4 . A chaque fois, il a été effectué une mesure de la conductivité avant stimulus (C E P) et une autre pendant le stimulus (R P G) selon le schéma page 85 . Les valeurs obtenues demeurent inchangées en ce qui concerne la C E P. Par contre, il est manifeste que l'intensité de la R P G diminue nettement aux 4e et 5e répétitions du stimulus et plus encore lorsque celui-ci est appliqué pour les 6e, 7e et 8e fois. Par conséquent, il est apparu impossible de répéter le photostimulus plus de 2 fois à intervalles rapprochés.

2. - Répétition des stimuli à intervalles éloignés

- Deux lots de 10 souris ont été soumis à des mesures de la C E P et de la R P G selon le schéma de la figure 4 - 2 ; le lot A n'étant mis en oeuvre qu'aux jours J₀ et J₁₁, le lot B subissant ces mesures 2 fois par jour durant cette période de 11 jours à l'exception du samedi et du dimanche.

- La figure (4 - 2) montre que la R P G demeure à peu près constante jusqu'à la 1ère mesure de J₂ puis qu'elle diminue pour atteindre la valeur la plus basse (- 20 %) à la 2ème mesure de J₃. Après l'arrêt du week-end, la R P G est remontée sans toutefois rejoindre sa valeur initiale. Elle redescend (- 20 %) dès la 2ème mesure de J₇ et sa valeur reste faible jusqu'à la 2ème mesure de J₁₁ (- 17,5 % par rapport à la valeur initiale).

Cette dernière est significativement différente de la mesure à J_0 (tableau 4 -5). Ainsi il apparaît que la répétition journalière des stimuli entraîne également une accoutumance ce qui n'est pas le cas lorsque les stimuli (et les mesures de la R P G) sont éloignés d'une dizaine de jours.

D. - Recherche d'une sensibilité différente de la R P G au cours de la journée (cycle circadien)

- En fait, la recherche d'une sensibilité différente de la R P G selon le moment de la journée n'a été réalisée qu'à des horaires de la journée de travail normal ; l'observation d'une meilleure sensibilité en dehors de celle-ci ne pouvant pas, en pratique, être exploitée.

- Les R P G trouvées à 8 h 30, 12 h, 16 h, et 18 h, ont respectivement pour valeurs 3,75 ; 3,90 ; 3,85 ; 3,90. Toutes ces valeurs de la R P G ne sont pas significativement différentes comme le fait apparaître l'application du t-test ($P > 0,5$)

- Etant donné que les C E P ne varient pas non plus au cours de la journée (chapitre 2 - II), il apparaît que l'horaire des mesures dans la journée de travail, est indifférent.

E. - Détermination définitive du temps de mesure

- Cette étude a été réalisée sur des lots de 10 animaux chacun :

Lot n° 1 : 1er stimulus à $t = 0$

2ème stimulus à $t = 0 + 10$ minutes

Lot n° 2 : 1er stimulus à $t = 0$

2ème stimulus à $t = 0 + 20$ minutes

Lot n° 3 : 1er stimulus à $t = 0$

2ème stimulus à $t = 0 + 30$ minutes

- Le tableau 4 - 6 - partie A - montre que les valeurs de la R P G à la 2ème mesure ne sont pas significativement différentes de la 1ère quel que soit le moment choisi pour la 2ème mesure.

Parmi les 3 temps possibles, il était nécessaire de choisir celui où l'effet des produits à étudier était maximal. Deux autres essais (parties B et C du tableau 4-6), mettant en oeuvre l'un le diazepam (0,1 mg/Kg I.P.) et l'autre la chlorpromazine, (2 mg/Kg I.P.), ont été réalisés dans ce but.

- On voit que la valeur de la R.P.G. après traitement par l'un ou l'autre de ces produits est minimale, à la mesure de 20 minutes, c'est-à-dire que l'effet pharmacologique y est maximal.

F. - Influence des conditions de maintien

- L'influence des conditions de maintien de l'animal sur sa R P G ont été étudiées selon plusieurs aspects :

1. - Rôle de la contention pendant la mesure

- Un lot (A) de 10 souris a été soumis à la mesure de la R P G, un autre lot (B) a été maintenu exactement dans les mêmes conditions et pendant le même temps (7 secondes), mais sans application du photostimulus. D'après le tableau 4-7 , on voit qu'il existe une R P G chez le lot B mais qu'elle est très inférieure à celle obtenue avec le photostimulus (lot A). Autrement dit, la R P G est bien secondaire au photostimulus.

2. - Rôle de la traction ou de la poussée appliquée par l'expérimentateur

- Le rôle de la traction ou de la poussée exercées par l'expérimentateur a été étudié chapitre 2 - II vis-à-vis de la C E P. En ce qui concerne la R P G, un travail analogue a été réalisé dans les mêmes conditions expérimentales.

- Comme on l'a vu, les C E P ne sont pas significativement différentes l'une de l'autre. Il en est de même pour la R P G sauf en ce qui concerne la forte traction (D) où la R P G est significativement diminuée (tableau 4 - 8).

- Par ailleurs, le poids de 20 g. n'entraîne pas de modification de la R P G alors que cette dernière est significativement diminuée lorsque le poids est de 50 g. (tableau 4 - 8).

G. - Influence des manipulations

- Deux lots de 10 souris ont été soumis à une manipulation identique à celle nécessitée par la mesure de la R P G mais en l'absence des photostimuli. Les R P G moyennes et l'analyse statistique correspondante (tableau 4 - 9) montrent qu'aucune accoutumance ne se développe dans ces conditions. L'accoutumance constatée §C est bien par conséquent uniquement liée à l'application des photostimuli.

H. - Recherche des effets de la température ambiante

- Les effets éventuels de la température ambiante sur la R P G ont été recherchés en comparant les valeurs de celle-ci à 21 et 35°C. En outre, ont été mesurées : les températures centrale et locale (au niveau de la face palmaire).

- Ces deux paramètres ont été évalués à l'aide d'un thermomètre électrique à thermistance dans les conditions décrites chapitre 2 - II. Les essais, réalisés sur des lots de 10 animaux, ont donné les résultats qui sont rassemblés tableau 4 - 10. La R P G n'est pas modifiée par l'élévation de la température ambiante de 21 à 35°C, bien que les températures centrale et palmaire soient très nettement majorées.

I. - Vérification de l'origine sudorale de la R P G

- L'origine sudorale de la R P G a été mise en évidence en mesurant celle-ci sur 2 lots de souris dont l'un avait été au préalable traité localement par une solution de formol à 30 % selon la technique précédemment décrite (Chap. 3 - III - D). Il apparaît d'après le tableau 4 - 11 que la R P G est significativement diminuée chez les animaux dont les pattes ont subi l'application d'un anhidrotique local.

Figures

et

Tableaux

Figure 4-1

Stimuli provoquant la RPG

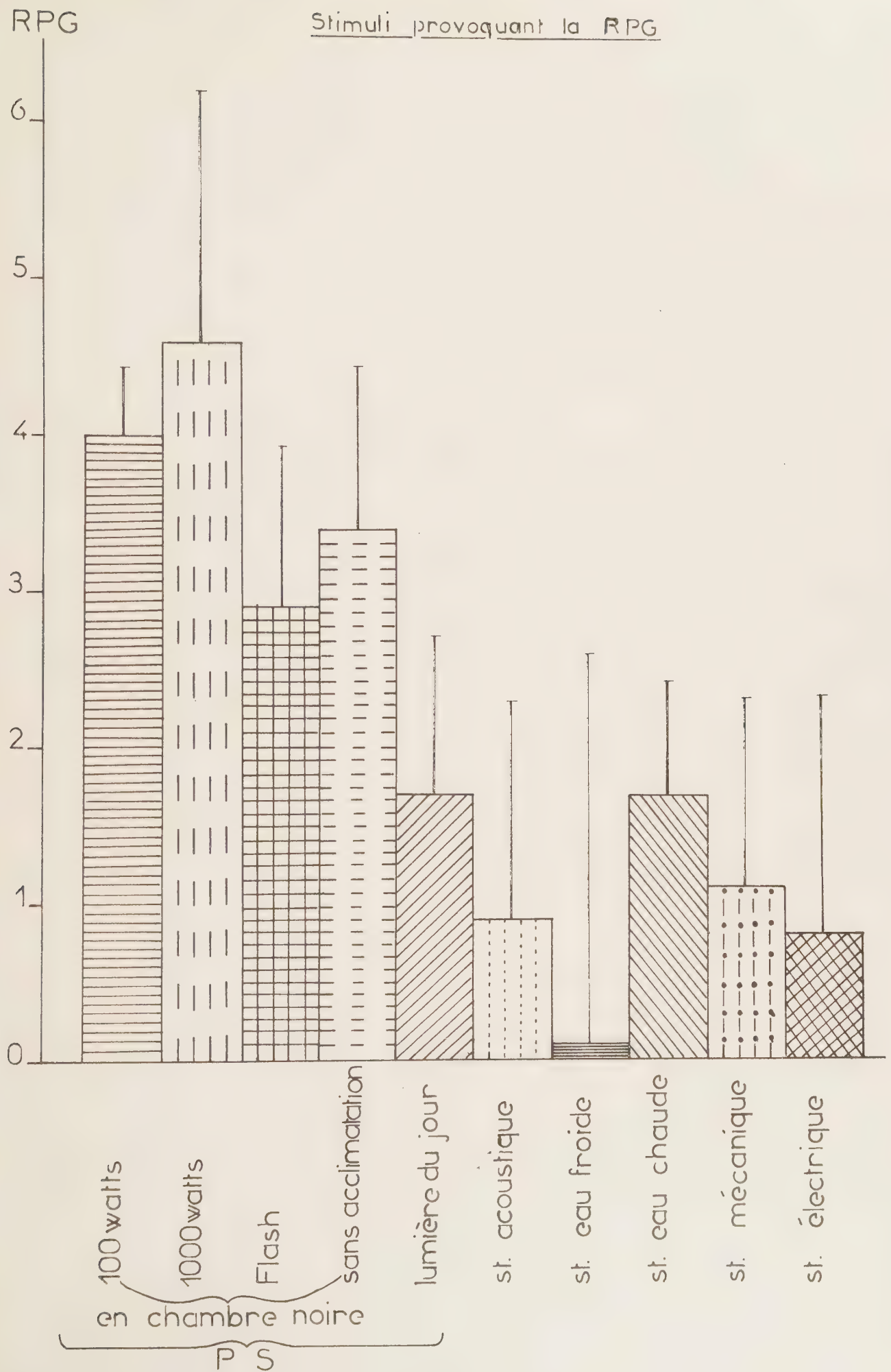
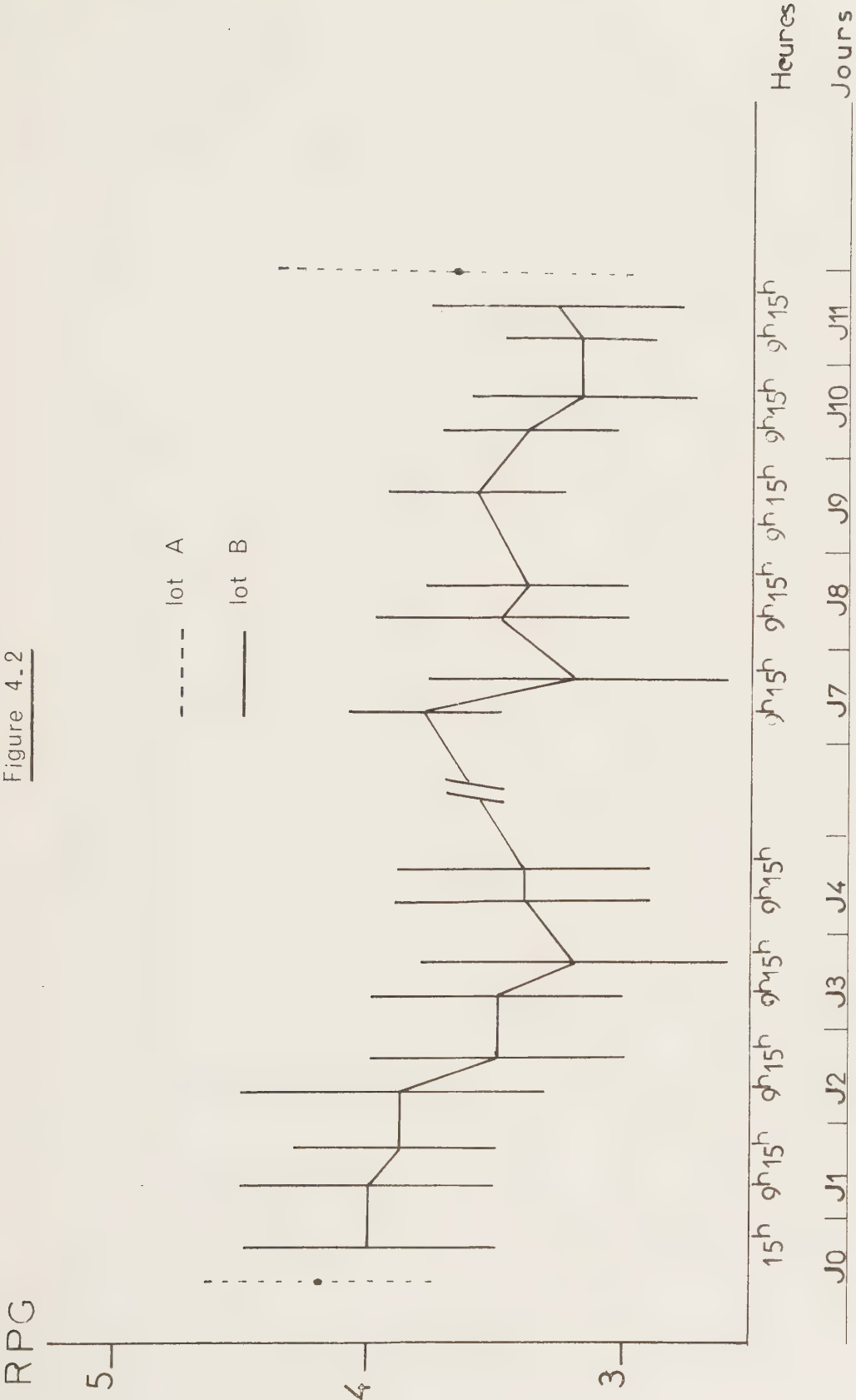


Figure 4.2



recherche d'une accoutumance et répétition des
stimuli à intervalles éloignés

Tableau : 4 - 1

INFLUENCE DE LA SOUCHE DE L'ANIMAL SUR LA R P G

	S O U C H E					
	saiss Ori	OP ₁ SPF	CD ₁ CoBS SPF	C ₃ H/St Crl SPF	C ₅₇ BL/6 St Crl SPF	
R P G moyenne	3,5	3,50	4,20	3,20	2,05	
Variance	0,3057	0,2631	0,2736	0,6947	0,9973	
t		2,5524	1,4068	3,2679	7,2992	
P		0,01 < P < 0,02	0,1 < P < 0,2	0,001 < P < 0,01	P < 0,001	
Signification		S	N S	S	H S	

H S = hautement significatif

S = significatif

N S = non significatif

Tableau : 4 - 2

	S E X E		A G E			
	Mâles	femelles	21 - 24 j (10 - 14 g)	24 - 30 j (15 - 20 g)	31 - 41 j (20 - 25 g)	> 56 j (30 - 35 g)
R P G moyenne	1,10	3,95	3,95	3,90	4,05	3,90
Variance	0,5157	0,3657	0,3657	0,3052	0,3657	0,5157
t	0,7177		0,2744		0,8232	0,0000
P	0,4 < P < 0,5		0,7 < P < 0,8		0,4 < P < 0,5	P > 0,9
Signification	N S		N S		N S	N S

N S = non significatif
nombre par groupe = 20

Tableau : 4 - 3

STIMULI SENSITIVO - SENSORIELS										STIMULI NOCICEPTIFS						
V I S U E L S										T H E R M I Q U E S			M E C A - N I Q U E		E L E C - T R I Q U E	
en chambre noire				lumière du jour		A C O U S - T I Q U E		eau froide		eau chaude						
100 W.	1000 W.	Flash	Sans Acclimatation													
4,0	4,6	2,8	3,4	1,7	0,9	0,1	1,7	0,8	1,1	0,8						
t-test/moyenne																
26, 636	6,8666	6,5515	7,1428	2,9401	1,4400	0,0877	5,0761	2,0916	1,1768							
P	P<0,001	P<0,001	P<0,001	0,01<P<0,02	0,1<P<0,2	P>0,9	P<0,001	0,05<P<0,1	0,2<P<0,3							
Signification	H S	H S	H S	S	N S	N S	H S	N S	N S							
t-test/100 W.																
t	0,715	4,4283	1,2036	3, 532	4,8437	3,3936	6,2790	5,3074	4,6016							
P		0,02<P<0,05		0,001<P<0,01	P<0,001	0,001<P<0,01	P<0,001	P<0,001	P<0,001							
Signification	N S	S	N S	S	H S	S	H S	H S	H S							

H S = hautement significatif ; S = significatif ; N S = non significatif

REPETITION DES STIMULI : au cours d'une période brève

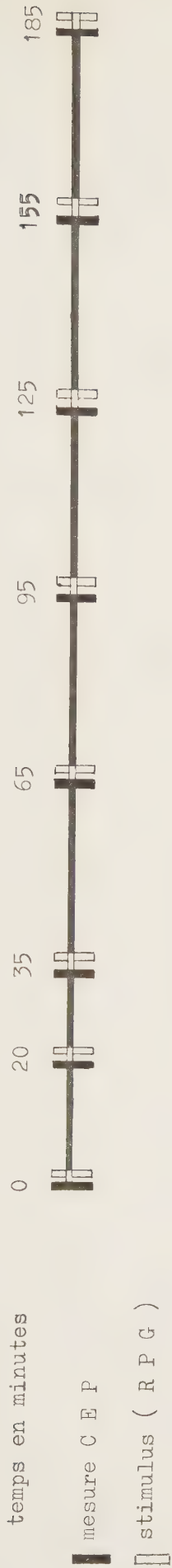


Tableau : 4 - 4

temps mn.	0	20	35	65	95	125	155	185
CEP moyenne	16,40	16,20	15,40	16,10	15,20	16,20	15,50	15,90
t		0,176	1,3313	0,3156	1,3610	0,2176	1,0769	0,5327
P		0,8<P<0,9	0,1<P<0,2	0,7<P<0,8	0,1<P<0,2	0,8<P<0,9	0,2<P<0,3	0,6<P<0,7
Signification		N S	N S	N S	N S	N S	N S	N S
RPG moyenne	3,7	3,5	3,5	2,8	2,8	2,1	2,1	2,2
t		0,8877	0,8877	3,5813	4,4576	6,8056	5,8056	5,9689
P		0,3<P<0,4	0,3<P<0,4	0,001<P<0,01	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001
SIGNIFICATION		N S	N S	S	H S	H S	H S	H S

H S = hautement significatif ; S = significatif ; N S = non significatif

Tableau : 4 - 5

R E C H E R C H E D ' U N E A C C O U T U M A N C E

REPETITION DES STIMULI A INTERVALLES ELOIGNES

		J_0	J_{11}
LOT A	R P G	4,2	3,7
	t	1,2820	
	P	$0,2 < P < 0,3$	
	Signification	N S	
LOT B	R P G	4,0	3,3
	t	2,3380	
	P	$0,02 < P < 0,05$	
	Signification	S	

S = significatif

NS = non significatif

Tableau : 4 - 6

DETERMINATION DU TEMPS DE MESURE

		R P G						
		t=0	t=0 + 10 mn.	t=0 + 20 mn.	t=0 + 30 mn.	t	P	Signifi- cation
A	TEHOIUS	3,7	3,6			0,3729	0,7< P <0,8	N S
		3,7		3,5		0,8884	0,3< P <0,4	N S
		3,5			3,5	0,0000	P>0,9	N S
B	DIAZEPAM 0,1 mg/Kg	3,5	2,8			1,9120	0,05< P <0,1	N S
		4,3		2,1		5,3934	P<0,001	H S
		3,6			2,9	2,4630	0,02< P <0,05	S
C	CHLORPROMAZINE 2mg/Kg	3,8	3,3			1,2830	0,2< P <0,3	N S
		4,0		1,8		6,7422	P<0,001	H S
		3,7			2,2	5,1334	P<0,001	H S

H S = hautement significatif ; S = significatif ; N S = non significatif

Tableau : 4 - 7

R O L E D E L A C O N T E N T I O N

temps de mesure en minutes	0	20	35	65	95	125	R P G
LOT A	3,70	3,50	3,50	2,80	2,80	2,10	
LOT B	1,10	1,50	1,00	1,20	1,40	1,70	
t	9,3424	8,5142	8,1512	5,0078	4,2067	1,2670	
P	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	0,2 < P < 0,3	
Signification	H S	H S	H S	H S	H S	N S	

H S = hautement significatif

N S = non significatif

Tableau : 4 - 8

ROLE DE LA TRACTION CU DE LA POUSSEE APPLIQUEE PAR L'EXPERIMENTATEUR

	A	B	C	D	20g	50g
R P G moyenne	4,00	3,50	3,60	3,20	3,40	2,70
t		1,4649	1,3119	2,7557	1,2610	3,2263
P		0,05 < P < 0,1	0,2 < P < 0,3	0,01 < P < 0,02	0,2 < P < 0,3	0,001 < P < 0,01
Signification		N S	N S	S	N S	S

A = " conditions normales "

B = légère poussée vers le haut

C = légère traction

D = forte traction vers le bas

S = significatif

N S = non significatif

Tableau : 4 - 9

INFLUENCE DES MANIPULATIONS SUR
LA R P G

		J ₀	J ₁₁
2 MANIPULATIONS PAR JOUR	R P G	4,1	3,8
	t	0,8795	
	P	0,3 < P < 0,4	
	Signification	N S	
2 PHOTOSTIMULI PAR JOUR	R P G	4,0	3,3
	t	2,3380	
	P	0,02 < P < 0,05	
	Signification	S	

S = significatif

N S = non significatif

Tableau : 4 - 10

E F F E T S D E L A T E M P E R A T U R E A M B I A N T E
S U R L A R P C

		R P G	TEMPERATURE CENTRALE	TEMPERATURE PALMAIRE
Température ambiante 21°C	moyennes	3,9	36°55	25°55
Température ambiante 35°C	moyennes	3,9	39°40	30°45
	t	0,0000	5,1471	13,7563
	P	P > 0,9	P < 0,001	P < 0,001
	Signification	N S	H S	H S

H S = hautement significatif

N S = non significatif

Tableau : 4 - 11

VERIFICATION DE L'ORIGINE SUDORALE DE LA
R P G

	Conditions normales	Lot traité localement
R P G	3,95	2,75
t	4,9240	
P	< 0,001	
Signification	H S	

H S = hautement significatif

III - METHODE APPLIQUEE A L'ETUDE DES PSYCHOLEPTIQUES

- A la suite des différents essais de mise au point relatés ci-dessus, la méthode suivante a été adoptée pour l'étude des psycholeptiques (MARCY, QUERMONNE, 1973 - d).

A. - Animaux et leur répartition

- Des souris Swiss Orl provenant de l'Elevage CHARPENTIER, 14 - Fontenay le Marmion, pesant 14 à 19 g, sont utilisées après randomisation en groupes de 10 animaux. Dans certains cas -précisés dans le compte rendu- le nombre d'animaux par lot est porté à 20. Une heure avant l'expérience, les animaux sont placés, 10 par 10, dans des boîtes de polyéthylène (15 x 25 x 15 cm) au fond desquelles avaient été disposées 4 épaisseurs de papier filtre. Ces boîtes se trouvent alors dans une chambre noire.

B. - Matériel

1. - Palmoconductimètre (voir chapitre 2 - III)
2. - Lampe à incandescence de 100 W montée avec abat-jour dans un support orientable.
3. - Matériel de préparation et d'injection des solutions (voir chap.2)
III

C. - Protocole expérimental

- Les conditions de mesure correspondent à celles précédemment décrites (Chapitre 2 - III) mais le protocole expérimental est rendu plus complexe par l'application des photostimuli. La séquence de ceux-ci, des mesures et du traitement est donnée figure 4-3 *. Comme dans le chapitre 2, le traitement se fait par voie I.P.

D. - Calculs

- Les mesures t_0 et t_2 représentent la C E P respectivement avant et après traitement. Les différences $t_1 - t_0$ et $t_3 - t_2$ correspondent à

* Dans le cas de la réserpine, le traitement est donné : $t = - 6$ heures

la R P G avant et après traitement. Sur la base de ces résultats, le pourcentage d'inhibition est calculé :

$$I R P G \% = \frac{(t_3 - t_2) - (t_1 - t_0)}{t_1 - t_0} \times 100$$

On calcule également le pourcentage d'inhibition de la C E P sous l'effet du traitement :

$$I C E P \% = \frac{t_2 - t_0}{t_0} \times 100$$

Ces valeurs sont calculées pour chaque animal, puis totalisées pour chaque lot expérimental. La moyenne et la variance sont ensuite déterminées. Les équations des courbes de régression (inhibition de la R P G = I R P G et inhibition de la C E P = I C E P) sont ensuite calculées selon la méthode des moindres carrés (EMMENS, 1948). A partir de ces équations, on calcule (voir chapitre 2 - III) les D I 50.

- Mais ici, il existe deux D I 50, la C E P - D I 50 et la R P G - D I 50. Afin de relier les effets sur la C E P et la R P G, on calcule le rapport $\frac{R P G - D I 50}{C E P - D I 50}$ que l'on appelle l'index psychosédatif (I P S ,

E. - Produits utilisés

1. - Neuroleptiques

Chlorpromazine C.P.Z. (sol.*) ; Dixyrazine D.X.Z. (Cmc**) ;
 Dropéridol D.P.R. (sol.) ; Fluphénazine F.P.Z. (sol.) ;
 Halopéridol H.L.P. (sol.) ; Lévomépromazine L.P.Z. (sol.) ;
 Métoclopramide M.T.C. (sol.) ; Méthopromazine M.T.P. (Cmc) ;
 Périmétazine P.R.T. (sol.) ; Perphénazine P.P.H. (Cmc) ;
 Prochlorpérazine P.C.P. (sol.) ; Propériciazine P.P.Z. (sol.)
 Réserpine R.S.P. (Cmc) ; Thiopropérazine T.P.P. (sol.) ;

* en solution dans le soluté de NaCl à 9 p 1000

** en suspension dans la carboxyméthylcellulose à 0,5 %

Thioridazine T.D.Z. (sol.) ; Triflupéridol T.F.P. (sol.) ;
Triflupromazine T.F.M. (sol.)

2. - Tranquillisants

Adiphénine A.P.N. (sol.) ; Bénactyzine B.N.T. (Cmc) ;
Carbamate de méthylpentynol C.M.P. (sol.) ; Chlordiazépoxide
C.D.P. (Cmc) ; Diazépam D.Z.P. (Cmc et sol.) ; Fenpentadiol
F.P.T. (Cmc) ; Hydroxyzine H.X.Z. (sol.) ; Méprobamate M P B
(sol.) ; Oxapézam O.X.P. (Cmc).

3. - Hypnotiques

Méthaqualone M.T.Q. (Cmc) ; Nitrazépam N.Z.P. (Cmc) ;
Pentobarbital P.T.B. (sol.) ; Phénobarbital P.H.B. (sol.)

4. - Antidépresseurs

Amitriptyline (sol.) ; Désipramine (sol.) ; Opipramol (sol.)

5. - Myorelaxants centraux non tranquillisants

Carisoprodol (Cmc) ; Chlormézanone (Cmc) ; Méphénésine (Cmc).

6. - Curarisants

d-tubocurarine (sol.) ; gallamine (sol.) ; Suxaméthonium (sol.)

7. - Anticholinergiques

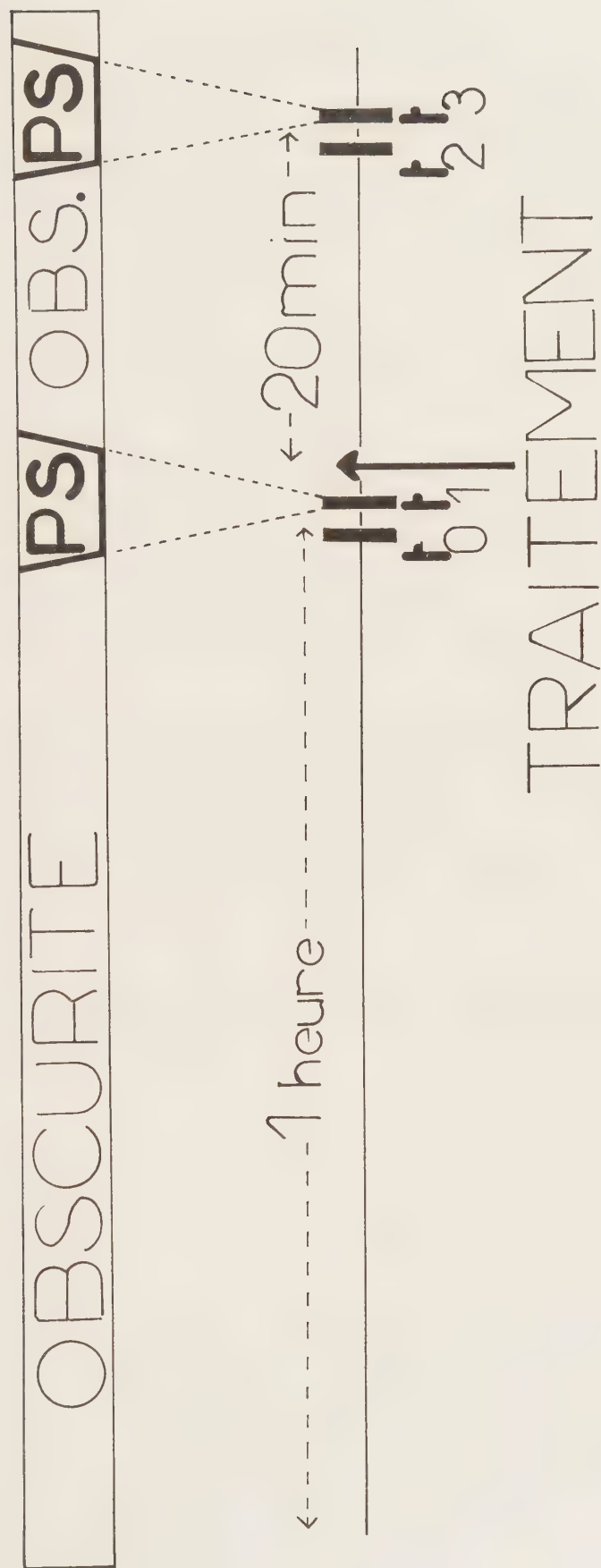
Atropine A.T.R. (sol.) ; Clidinium C.D.N. (sol.) ; Isopropamide
I.P.P. (sol.) ; Scopolamine S.C.O. (sol.)

8. - Adrénolytiques

Hydergine R (sol.) ; Moxisylyte (Cmc) ; Phénoxybenzamine (sol.)
Yohimbine (sol.)

Figure

Figure 4.3



IV. - METHODES ANNEXES

- Afin de permettre des comparaisons, deux autres méthodes sont utilisées. La première est le test de traction (BOISSIER, SIMON, 1960). Elle consiste à présenter une souris devant une barre. Celle-ci agrippe la barre avec ses pattes antérieures, lorsqu'elle est normale, exerce une traction qui amène au moins une de ses pattes postérieures au niveau de la barre. Le test est dit positif lorsque cette traction se produit dans les 5 secondes, négatif dans le cas contraire.

- La seconde méthode, que nous avons développée pour l'occasion est le test de préhension, dont les conditions expérimentales sont très voisines du précédent. Toutefois, dans ce cas, le test est dit positif lorsque la souris maintient simplement la préhension de la barre avec ses pattes antérieures pendant 5 secondes. Il est négatif dans le cas contraire.

- Pour ces deux méthodes, plusieurs lots de souris (10/Lots) sont utilisés et reçoivent des doses croissantes du produit essayé. Dans chacun des lots, le pourcentage d'animaux ayant eu une réaction négative est calculé, puis la dose effective 50 correspondante (T D E 50 ou P D E 50) est calculée graphiquement selon la méthode du MILLER et TAINTER (1944).

- Outre ces deux méthodes, des doses léthales 50 ont été également déterminées (MILLER et TAINTER, 1944).

V. - RESULTATS OBTENUS

- Les équations "log dose/inhibition de la R P G", les analyses des variances correspondantes ainsi que les résultats obtenus (R P G et CEP DI 50, I P S, T et P DE 50, DL 50) sont groupés dans les tableaux: 4 - 12 à 4 - 22 .

A. - Effets des neuroleptiques

- Les neuroleptiques essayés inhibent la R P G à doses faibles pour la plupart d'entre eux. Les plus actifs sont, dans l'ordre décroissant, la lévomépromazine, la propériciazine, et le triflupéridol, leurs R P G DI 50 respectives étant : 0,28 ; 0,39 ; et 0,93 mg/kg.

B. - Effets des tranquillisants

- A l'exception du diazépam (sous forme de valium^R injectable) dont la R P G DI 50 est 0,35 mg/kg, les tranquillisants inhibent la R P G à des posologies qui, dans l'ensemble, sont relativement plus élevées.

C. - Effets des hypnotiques

- La R P G DI 50 du nitrazepam (0,47 mg/kg) est voisine de celle du diazepam, mais les R P G DI 50 des autres hypnotiques sont nettement plus élevées.

D. - Effets des antidépresseurs

- Les R P G DI 50 sont relativement élevées

E. - Effets des myorelaxants centraux non tranquillisants

- Toutes les R P G DI 50 sont très élevées

F. - Effets des curarisants

- L'inhibition de la R P G est obtenue à une posologie plus faible que

précédemment, mais qui se situe dans la zone toxique.

G. - Effets des anticholinergiques

- Les anticholinergiques essayés sont tous actifs sur la R P G à faible dose.

H. - Effets des adrénolytiques

- En raison du manque de régression des courbes "log dose/IRPG", il n'a pas été possible de calculer les R P G DI 50 de la phénoxybenzamine et de la yohimbine. Les R P G DI 50 du moxislyte et de l'hydergine R ont une valeur moyenne.

Tableaux

Tableau : 4 - 12

	P R O D U I T S	P R O D U I T S				
		RPG DI50 mg/Kg	CEP DI50 mg/Kg	I P S	T DE5C mg/Kg	P DE50 mg/Kg
2 F U	Lévomépromazine	0,28	0,57	0,28	6,9	2,25
	Propéliciazine	0,39	3,48	0,11	1,33	-
	Triflupéridol.....	0,93	4,20	0,22	2,15	11,00
Q I F	Périmétazine.....	1,24	1,66	0,75	-	-
	Chlorpromazine.....	1,36	3,30	0,40	3,00	6,50
	Réserpine.....	2,24	1,44	0,12	-	-
I F I	Méthopromazine.....	2,48	2,53	0,98	-	-
	Dropéridol.....	2,48	43,88	6,56	5,6	-
	Triflupromazine.....	3,03	6,24	0,48	-	83
F L O	Halopéridol.....	3,12	7,35	0,42	6,66	15,00
	Dixyrazine.....	3,33	6,57	0,50	10,00	-
	Fluphénazine.....	5,24	15,08	0,34	-	-
R U E	Thioridazine.....	6,77	10,10	0,67	-	13,50
	Perphénazine.....	11,66	30,82	0,37	-	-
	Thiopropérazine.....	16,40	39,20	0,41	-	-
N	Prochlorpérazine.....	18,19	38,21	0,47	-	-
	Mé t oclopramide.....	41,04	176,72	0,23	84,00	50,00

Tableau : 4 - 13

	P R O D U I T S	RPG DI50 mg/Kg	CEP DI50 mg/Kg	I P S	T DE50 mg/Kg	P DE50 mg/Kg	DI50 mg/Kg
F R A N Ç A I S A N T S	Diazépam (Valium ^R).....	0,350	10,67	0,03	1,15	5,00	80
	Diazépam.....	0,700	5,21	0,13	1,00	11,00	230
	Bénactyzine.....	1,148	2,39	0,48	7,80	40,00	120
	Chlordiazépoxide.....	3,830	51,19	0,07	-	40,00	380
	Oxazépam.....	4,99	46,98	0,106	7,40	34,00	-
	Adiphénine.....	7,33	13,40	0,547	-	-	-
	Hydroxyzine.....	10,45	92,52	0,11	66,00	-	138
	Fenpentadiol.....	20,96	54,81	0,38	-	-	-
	Méprobamate.....	21,50	90,35	0,23	50,00	56,00	465
	Carbamate de méthyl-pentynol.....	50,01	112,80	0,44	42,00	59,00	-
H Y P N O S T I Q U E S	Nitrazépam.....	0,47	3,70	0,12	8,70	19,00	195
	Phénobarbital.....	8,20	54,00	0,15	48,00	55,00	185
	Pentobarbital.....	18,50	28,00	0,66	21,00	25,00	110
	Méthqualone.....	28,00	38,00	0,73	17,00	47,00	240
A N T I D E - P R E S S E U R S	Amitriptyline.....	4,30	6,80	0,658	5,2	-	-
	Opipramol.....	25,00	51,00	0,46	24,50	55,00	-
	Désipramine.....	26,00	28,00	0,92	26,00	32,00	-

Tableau : 4 - 14

	PRODUITS	RPG DI50 mg/Kg	CEP DI50 mg/Kg	I P N	T DE50 mg/Kg	P DE50 mg/Kg	DI50 mg/Kg
MYORELAXANTS CENTRAUX NON TRANQUILLISANTS	Cyclazazone	5,00	1,5,00	6,17	55,00	145,00	560
	Carisoprodol	60,00	130,00	6,50	72,00	133,00	1140
	méperidine	120,00	132,00	0,90	94,00	150,00	420
CURARIANTS	d-Tubocurarine	0,21	-	-	0,28	-	0,65
	Gallamine	9,50	14,00	6,70	8,80	11,20	14,40
	Saxaméthonium	1,00	-	-	5,40	-	5,50
ANTICHOLINERGiques	Clidinium	0,074	0,036	2	-	-	-
	Isopropamide	0,007	0,055	1,5	32,00	-	118
	Atropine	0,14	0,120	2	76,00	150,00	100
	Scopolamine	0,5	0,005	5,57	210,00	327,00	420
ADRENALYTIQUES	Phenoxylbenzamine	+	-	-	-	-	-
	Yohimbine	+	-	-	5,00	11,20*	50
	doxylamine	15,00	31,50	0,17	150,00	50,00	-
	Hydroxyzine	0,20	14,00	0,50	17,50	10,7 (22,00)	-

* tremblements surviennent

Tableau : 4 - 15

P R O D U I T S		EQUATIONS DE REGRESSION
NEUROLEPTIQUES	Lévomépromazine	$(-42,56 \pm 5,02) \log x - 73,94 \pm 2,51$
	Propériciazine	$(-76,16 \pm 7,36) \log x - 80,97 \pm 3,32$
	Triflupéridol	$(-68,66 \pm 5,53) \log x - 5,30 \pm 0,43$
	Périméthazine	$(-77,25 \pm 9,22) \log x - 42,83 \pm 1,38$
	Chlorpromazine	$(-20,21 \pm 4,80) \log x - 47,27 \pm 0,38$
	Résérpine	$(-83,35 \pm 15,75) \log x - 20,80 \pm 5,80$
	Méthopromazine	$(-12,29 \pm 16,10) \log x + 10,03 \pm 6,99$
	Dropéridol	$(-46,57 \pm 6,97) \log x - 31,61 \pm 2,09$
	Triflupromazine	$(-86,45 \pm 12,79) \log x - 8,38 \pm 7,01$
	Halopéridol	$(-89,57 \pm 9,20) \log x - 5,78 \pm 4,71$
	Dixyrazine	$(-79,08 \pm 11,26) \log x - 8,71 \pm 6,18$
	Fluphénazine	$(-62,90 \pm 5,92) \log x - 4,76 \pm 4,38$
	Thioridazine	$(-83,21 \pm 15,10) \log x + 19,15 \pm 11,10$
	Perphénazine	$(-67,32 \pm 16,98) \log x + 21,66 \pm 15,69$
	Thiopropérazine	$(-110,52 \pm 24,42) \log x + 82,27 \pm 29,79$
	Prochlorpérazine	$(-71,63 \pm 10,30) \log x + 40,24 \pm 11,5$
	Métoclopramide	$(-70,17 \pm 6,64) \log x + 63,20 \pm 10,70$
TRANQUILLISANTS	Diazépam (Valium ^R)	$(-23,31 \pm 2,20) \log x - 62,70 \pm 0,40$
	Diazépam	$(-53,58 \pm 9,62) \log x - 58,30 \pm 1,44$
	Bénactyzine	$(-48,06 \pm 4,28) \log x - 47,13 \pm 0,46$
	Chlordiazépoxyde	$(-41,11 \pm 3,61) \log x - 25,99 \pm 3,26$
	Oxazépam	$(-65,46 \pm 6,88) \log x - 4,30 \pm 5,67$
	Adiphéline	$(-62,94 \pm 8,56) \log x + 4,35 \pm 8,10$
	Hydroxyzine	$(-45,24 \pm 3,30) \log x - 3,90 \pm 4,28$
	Fenpentadiol	$(-67,57 \pm 7,68) \log x + 39,29 \pm 11,15$
	Méprobamate	$(-53,03 \pm 5,32) \log x + 20,64 \pm 8,50$
	Carb. de méthylpen- tynol	$(-67,79 \pm 9,28) \log x + 65,18 \pm 16,84$

Tableau : 4 - 16

P R O D U I T S		EQUATIONS DE REGRESSION
HYPNOTIQUES	Nitrazépam	$(- 51,41 \pm 7,90) \log x - 16,37 \pm 6,6$
	Phénobarbital	$(- 84,03 \pm 7,38) \log x + 36,89 \pm 6,82$
	Pentobarbital	$(- 114,28 \pm 14,51) \log x + 94,63 \pm 13,78$
	Méthaqualone	$(- 161,93 \pm 13,00) \log x + 121,15 \pm 21,72$
ANTIDEPRESSEURS	Amitriptyline	$(- 72,81 \pm 7,89) \log x - 4,35 \pm 6,70$
	Opipramol	$(- 83,05 \pm 8,23) \log x + 67,44 \pm 12,44$
	Désipramine	$(- 90,63 \pm 8,77) \log x + 71,75 \pm 13,23$
MYORELAXANTS CENTRAUX TRANQUILLISANTS	Chlormézanone	$(- 123,27 \pm 10,23) \log x + 168,87 \pm 12,89$
	Carisoprodol	$(- 97,53 \pm 10,20) \log x + 129,02 \pm 19,36$
	Méphénézine	$(- 281,33 \pm 36,61) \log x + 533,45 \pm 77,39$
CURARIANTS	d - Tubocurarine	$(- 86,93 \pm 21,55) \log x - 108,98 \pm 15,95$
	Gallamine	$(- 173,82 \pm 24,74) \log x + 121,54 \pm 24,22$
	Suxaméthonium	$(- 39,06 \pm 13,22) \log x - 7,96 \pm 5,30$
ANTICHOLINERGICIQUES	Clidinium	$(- 60,42 \pm 11,04) \log x - 118,09 \pm 12,70$
	Isopropamide	$(- 54,01 \pm 9,00) \log x - 107,24 \pm 7,01$
	Atropine	$(- 52,56 \pm 12,28) \log x - 82,59 \pm 11,23$
	Scopolamine	$(- 41,45 \pm 4,26) \log x - 76,26 \pm 2,56$
ADRENOLYTIQUES	Phénoxybenzamine	-
	Yohimbine	-
	Moxisylyte	$(- 56,67 \pm 10,06) \log x + 16,60 \pm 12,55$
	Hydergine ^R	$(- 88,36 \pm 6,82) \log x + 30,36 \pm 6,44$

Tableau : 4 - 17

NEUROLEPTIQUES : Analyse de la variance de la régression log dose/
variation de la RPG

Produits	Origine de la Variation	Sommes des carrés	d d l	Variance	F	P	Signi- fica- tion
LEVOMEPRMAZINE	R.L.	35355,35	1	35355,35	72,98	<0,001	H S
	D.R.	1153,31	4	288,32	0,59	>0,20	N S
	R.	26150,84	54	484,44			
	T.	62668,50	59				
PROPERICIAZINE	R.L.	26283,82	1	26283,82	101,40	<0,001	H S
	D.R.	23,03	2	11,51	0,04	>0,20	N S
	R.	9325,33	36	259,05			
	T.	35632,68	39				
TRIFLUPERIDOL	R.L.	50755,08	1	50755,08	160,14	<0,001	H S
	D.R.	866,93	5	173,38	0,54	>0,20	N S
	R.	19966,68	63	316,93			
	T.	71588,69	69				
PERIMETHAZINE	R.L.	27032,01	1	27032,01	67,70	<0,001	H S
	D.R.	290,96	2	145,48	0,36	>0,20	N S
	R.	14373,24	36	399,25			
	T.	41696,21	39				
CHLORPROMAZINE	R.L.	6179,39	1	6179,39	10,59	<0,001	H S
	D.R.	412,89	3	137,63	0,36	>0,20	N S
	R.	16751,25	45	372,45			
	T.	23343,53	49				
RESERPINE	R.L.	18156,97	1	18156,97	23,31	<0,001	H S
	D.R.	651,98	2	325,99	0,49	>0,20	N S
	R.	23934,11	36	664,83			
	T.	42743,06	39				
METHOPROMAZINE	R.L.	36001,76	1	36001,76	88,47	<0,001	H S
	D.R.	651,79	2	325,99	0,80	>0,20	N S
	R.	14640,16	36	406,69			
	T.	51301,71	39				
DROPERIDOL	R.L.	19655,49	1	19655,49	44,28	<0,001	H S
	D.R.	1163,93	3	387,97	0,87	>0,20	N S
	R.	19971,79	45	443,81			
	T.	40791,21	49				
TRIFLUPROMAZINE	R.L.	3359,29	1	3359,29	43,94	<0,001	H S
	D.R.	420,92	2	210,46	0,27	>0,20	N S
	R.	27740,90	36	770,58			
	T.	62021,11	39				

d d l = degré de liberté

R.L. = régression linéaire

D.R. = déviation de la régression

R. = variation résiduelle - 105 - T. = total

Tableau : 4 -18

NEUROLEPTIQUES : Analyse de la variance de la régression log dose /
variation de la RPG

Produits	Origine de la Variation	Somme des carrés	d d l	Variance	F	P	Signi- fica- tion
HALOPERIDOL	R.L.	42224,03	1	42224,03	91,11	<0,001	H S
	D.R.	556,91	3	185,63	6,40	>0,20	H S
	R.	20854,35	45	463,43			
	T.	63635,29	49				
DIXYRAZINE	R.L.	28335,63	1	28335,63	47,82	<0,001	H S
	D.R.	533,16	2	266,58	0,44	>0,20	N S
	R.	21328,92	36	592,47			
	T.	50197,71	39				
FLUPHENAZINE	R.L.	51019,13	1	51019,13	108,37	<0,001	H S
	D.R.	790,71	4	197,67	0,41	>0,20	H S
	R.	25422,26	54	470,76			
	T.	77232,10	59				
THIORIDAZINE	R.L.	10774,35	1	10774,35	29,03	<0,001	H S
	D.R.	122,2	2	61,41	0,16	>0,20	N S
	R.	13360,5	36	371,12			
	T.	242557,82	39				
PERPHENAZINE	R.L.	5203,97	1	5203,97	14,96	<0,001	H S
	D.R.	64,13	2	32,06	0,09	>0,20	N S
	R.	12522,87	36	347,5			
	T.	17590,97	39				
THIOPROPERAZINE	R.L.	18062,49	1	18062,49	20,38	<0,001	H S
	D.R.	4470,67	3	1490,22	1,68	>0,20	N S
	R.	39863,38	45	885,5			
	T.	62396,54	49				
PROCHLORPERAZINE	R.L.	2325,63	1	2325,63	49,68	<0,001	H S
	D.R.	1140,71	2	720,36	1,53	>0,20	N S
	R.	1651,7	36	468,10			
	T.	41551,22	39				
METOCLOPRAMIDE	R.L.	42653,55	1	42653,55	109,03	<0,001	H S
	D.R.	1017,31	4	274,32	0,70	>0,20	N S
	R.	19168,80	49	391,20			
	T.	62919,66	54				

d d l = degré de liberté

R.L. = régression linéaire

R. = variation résiduelle

D.R. = déviation de la régression

T. = total

Tableau : 4 - 19

TRANQUILLISANTS : Analyse de la variance de la régression log dose /
variation de la RPG

Produits	Origine de la Variation	Somme des carrés	d d l	Variance	F	P	Signi- fica- tion
DIAZEPAM (Valium) ^R	R.L.	44079,14	1	44079,14	104,35	<0,001	H S
	D.R.	3419,33	8	427,41	1,01	>0,20	N S
	R.	38016,00	90	422,40			
	T.	85514,47	99				
DIAZEPAM	R.L.	13006,75	1	13006,75	21,56	<0,001	H S
	D.R.	97,33	2	48,66	0,11	>0,20	N S
	R.	15837,84	36	439,94			
	T.	28941,92	39				
BENACTYZINE T.	R.L.	63663,03	1	63663,03	125,50	<0,001	H S
	D.R.	1996,47	4	499,11	0,88	>0,20	N S
	R.	27390,42	54	507,23			
	T.	93049,92	59				
CHLORDIAZE- POXIDE	R.L.	42891,42	1	42891,42	133,62	<0,001	H S
	D.R.	2269,78	5	453,95	1,41	>0,20	N S
	R.	20222,64	63	320,99			
	T.	65383,84	69				
OXAZEPAM	R.L.	23475,69	1	23475,69	90,41	<0,001	H S
	D.R.	510,88	2	255,44	0,98	>0,20	N S
	R.	9347,25	36	259,64			
	T.	33333,82	39				
ADIPHENINE	R.L.	17960,02	1	17960,02	51,63	<0,001	H S
	D.R.	126,52	2	63,26	0,18	>0,20	N S
	R.	12520,44	36	347,79			
	T.	30606,98	39				
HYDROXYZINE	R.L.	62042,52	1	62042,52	188,63	<0,001	H S
	D.R.	2113,87	6	352,31	1,07	>0,20	N S
	R.	23680,80	72	328,90			
	T.	87837,19	79				
FENPENTADIOL	R.L.	20706,01	1	20706,01	73,51	<0,001	H S
	D.R.	42,01	2	21,04	0,07	>0,20	N S
	R.	10139,76	36	281,66			
	T.	30887,75	39				
MEPROBAMATE	R.L.	33597,48	1	33597,48	96,37	<0,001	H S
	D.R.	1711,66	8	213,93	0,64	>0,20	N S
	R.	31373,10	90	348,59			
	T.	66769,26	99				
CARBAMATE DE METHYL- PENTYNOL	R.L.	24331,44	1	24331,44	51,40	<0,001	H S
	D.R.	1784,16	3	594,72	1,32	>0,20	N S
	R.	20126,70	45	447,26			
	T.	46242,30	49				

Tableau : 4 - 20

HYPNOTIQUES - ANTIDEPRESSEURS

Analyse de la variance de la régression log dose/ variation de la RPG

Produits	Origine de la Variation	Somme des carrés	d d l	Variance	F	P	Signi- fica- tion
HYPNOTIQUES	NITRA- ZEPAM	R.L.	1	27270,83	41,93	< 0,001	H S
		D.R.	2	630,73	0,96	> 0,20	N S
		R.	36	650,32			
		T.	39	51943,82			
	PHENO- BARBITAL	R.L.	1	65043,34	123,78	< 0,001	H S
		D.R.	5	211,71	0,40	> 0,20	N S
		R.	63	525,45			
		T.	69	99205,49			
	PENTO- BARBITAL	R.L.	1	29719,05	62,29	< 0,001	H S
		D.R.	3	314,44	0,65	> 0,20	N S
		R.	45	477,05			
		T.	49	52129,96			
	METHA- QUALONE	R.L.	1	29470,39	81,03	< 0,001	H S
		D.R.	2	51,31	1,42	> 0,20	N S
		R.	36	363,65			
		T.	39	43598,42			
ANTIDEPRESSEURS	AMITRIP- TYLINE	R.L.	1	24027,95	84,37	< 0,001	H S
		D.R.	2	235,17	0,32	> 0,20	N S
		R.	36	284,77			
		T.	39	34750,01			
	OPI- PRAMOL	R.L.	1	36145,60	98,47	< 0,001	H S
		D.R.	3	185,68	0,50	> 0,20	N S
		R.	45	367,05			
		T.	49	53220,13			
	DESI- PRAMINE	R.L.	1	43012,26	109,24	< 0,001	H S
		D.R.	3	540,02	1,37	> 0,20	N S
		R.	44	393,70			
		T.	48	61955,53			

d d l = degré de liberté

R.L. = régression linéaire

D.R. = déviation de la régression

R. = variation résiduelle

T. = total

Tableau : 4 - 21

ANTICHOLINERGIQUES - ADRENOLYTIQUES

Analyse de la variance de la régression log dose/ variation de la RPG

Produits	Origine de la Variation	Somme des carrés	d d l	Variance	F	P	Signi- fica- tion
CLIDINIUM	R.L.	16547,57	1	16547,57	28,78	<0,001	H S
	D.R.	310,38	2	155,19	0,26	>0,20	N S
	R.	20693,88	36	574,83			
	T.	37551,83	39				
ISOPRO- PAMIDE	R.L.	12064,48	1	12064,48	34,67	<0,001	H S
	D.R.	222,32	2	111,16	0,31	>0,20	N S
	R.	12523,79	36	347,88			
	T.	24810,59	39				
ATROPINE	R.L.	6674,72	1	6674,72	17,62	<0,001	H S
	D.R.	462,23	3	154,07	0,40	>0,20	N S
	R.	17039,76	15	378,66			
	T.	24176,76	49				
SCOPOLAMINE	R.L.	43620,61	1	43620,61	87,92	<0,001	H S
	D.R.	172,71	5	34,54	0,06	>0,20	N S
	R.	31255,50	63	496,11			
	T.	75048,82	69				
PHENOXY- BENZAMINE		-	-	-	-	-	-
YOHIMBINE		-	-	-	-	-	-
MOXISYLYTE	R.L.	14565,09	1	14565,09	30,85	<0,001	H S
	D.R.	450,78	2	225,39	0,47	>0,20	N S
	R.	16994,81	36	472,08			
	T.	32010,75	39				
HYDERGINE ^R	R.L.	59446,49	1	59446,49	174,60	<0,001	H S
	D.R.	697,16	3	232,38	0,68	>0,20	N S
	R.	15320,70	45	340,46			
	T.	75464,35	49				

d d l = degré de liberté

R.L. = régression linéaire

R. = variation résiduelle

D.R. = déviation de la régression

T. = total

Tableau : 4 - 22

MYORELAXANTS CENTRAUX NON TRANQUILLISANTS

CURARISANTS

Analyse de la variance de la régression log dose:/ variation de la RPG

Produits	Origine de la Variation	Somme des carrés	d d l	Variance	F	P	Signi- fica- tion.	
MYORELAXANTS centraux non tranquillisants	CHLOR- MEZANONE	R.L.	34480,42	1	34480,42	143,79	<0,001 >0,20	H S N S
		D.R.	612,61	3	204,20	00,85		
		R.	10790,58	45	239,79			
		T.	45883,61	49				
	CARISO- PRODOL	R.L.	50155,32	1	50155,32	87,03	<0,001 >0,20	H S N S
		D.R.	700,98	4	175,24	0,30		
		R.	31118,58	54	576,27			
		T.	81974,88	59				
	MEPHE- NESINE	R.L.	23197,84	1	23197,84	58,16	<0,001 >0,20	H S N S
D.R.		284,92	2	284,92	0,71			
R.		14358,24	36	398,84				
T.		38125,93	39					
CURARISANTS	d-TUBO- CURARINE	R.L.	8812,52	1	8812,52	16,47	<0,001 >0,20	H S N S
		D.R.	720,93	1	720,93	1,34		
		R.	14441,22	27	534,86			
		T.	23974,67	29				
	GALLA- MINE	R.L.	26601,59	1	26601,59	46,75	<0,001 >0,20	H S N S
		D.R.	322,45	3	107,41	0,18		
		R.	24464,59	43	568,94			
		T.	51386,43	47				
	SUXAME- THONIUM	R.L.	4959,25	1	4959,25	8,47	<0,01 >0,20	S N S
D.R.		574,76	2	287,38	0,49			
R.		19897,14	34	565,21				
T.		25431,15	37					

d d l = degré de liberté

R.L. = régression linéaire

R. = variation résiduelle

D.R. = déviation de la régression

T. = total

VI. - DISCUSSION

A. - Reproductibilité des résultats

- Les courbes obtenues avec le diazépam au cours de 3 essais différents (5 animaux par lot) sont semblables (figure 4-4) ; mais il existe une certaine variation. Les DI 50 ne sont pas identiques (tableau 4-23). La première est de 0,786 mg/kg ; la seconde atteint 0,866 mg/kg (soit + 10,17 % par rapport à la première) et la troisième est de 0,901 mg/kg (soit + 14,63 %). En calculant les DI 50 extrêmes que l'on peut obtenir à partir du 1er essai, on trouve comme DI 50 respectivement minimale et maximale 0,692 et 0,859 mg/kg. Les DI 50 des deux autres essais se trouvent dans cet intervalle.

B. - Préhension et R P G

- Il apparaît évident que la C E P, et donc la R P G, peuvent être influencées par la force de préhension exercée par les animaux au niveau des électrodes. Une paralysie empêche certes complètement la mesure, l'animal ne pouvant saisir les électrodes ; mais une parésie, tout en permettant la mesure, peut entraîner, en raison du déficit neuromusculaire, un contact moins bon que normalement. Pour apprécier ces phénomènes dépresseurs, nous avons évalué (§ IV) outre la TDE 50, la PDE 50 ; toutefois celle-ci, toujours supérieure à la TDE 50 paraît moins utile que celle-ci. C'est pourquoi, tout en conservant mention des valeurs de la PDE 50 dans les tableaux de résultat, nous ne les utilisons pas dans la discussion ci-dessous.

- Afin d'évaluer l'importance du déficit de la préhension, nous avons étudié les effets des myorelaxants centraux et surtout ceux des curarisants.

- La comparaison des R P G DI 50 et des TDE 50 des curarisants montre que ces dernières valeurs sont soit du même ordre (d-tubocurarine) soit légèrement plus faible (triiodoéthylate de gallamine) soit de plus de 50 % inférieure (suxaméthonium) aux RPG DI 50. Il est clair que la détermination de la R P G n'a, dans ces conditions, aucune valeur.

- En ce qui concerne les myorelaxants centraux non tranquillisants, les R P G DI 50 sont très voisines des TDE 50 (59 et 55 mg/kg pour la chlormézanone, 68 et 72 mg/kg pour le carisoprodol) ou légèrement supérieure à elles (+ 20 % : méphénésine). Là encore la R P G n'a pas grande valeur.

- Les constatations précédentes étant gardées en mémoire, l'examen des tableaux fait ressortir que les neuroleptiques, les tranquillisants, le nitrazépam et le phénobarbital ont des RPG DI 50 nettement inférieures à leurs TDE 50. Il est donc possible de rejeter l'hypothèse que l'inhibition de la R P G provoquée par l'administration de ces produits serait secondaire au déficit neuro-musculaire.

C. - Effet anticholinergique et R P G

- Les anticholinergiques inhibent la R P G à une posologie minime qui est extrêmement éloignée des T et P DE 50. Ainsi l'atropine a une RPG DI 50 de 0,24 mg/kg pour des TDE 50 et PDE 50 respectivement de 76 et 130 mg/kg.

- Mais les CEP DI 50 sont encore plus faibles que les RPG DI 50 ; celle de l'atropine est par exemple de 0,12 soit la moitié de la valeur de la R P G DI 50. De ce fait, les I P S sont tous nettement supérieurs à 1 (figures⁴⁻⁵₄₋₆). Il semble assuré qu'une telle valeur de l'I P S corresponde à une inhibition périphérique de la R P G, car on ne la rencontre qu'avec les anticholinergiques. En effet, même dans le cas de la bénactyzine, qui possède, outre ses propriétés psycholeptiques, une activité anticholinergique, l'I P S demeure nettement inférieur à 1 (0,48). Aucun des neuroleptiques (figure 4-5) des tranquillisants (figure 4-6) et des hypnotiques (figure 4-6) essayés ne présentent un I P S supérieur à 1 ; celui-ci est, dans le plus souvent des cas, inférieur à 0,5 pour les deux premiers types de produits.

D. - Effet adrénolytique et R P G

- Le moxislyte et l'hydergine^R inhibent la R P G à une posologie approximativement moitié de celle qui est active sur la C E P. Quant à la yohimbine (1 à 32 mg/kg) et la phénoxybenzamine (0,25 à 4 mg/kg), elles provoquent une inhibition significative de la R P G mais non de la

C E P. Ces produits, s'ils agissent à la périphérie, se différencient néanmoins nettement des anticholinergiques.

- Il importe également de savoir si les produits actifs sur la R P G, et plus spécialement les neuroleptiques, n'exercent pas leur inhibition en raison de leur activité adrénolytique. Cette hypothèse paraît devoir être écartée, si l'on compare les R P G DI 50 et les activités antagonistes de la noradrénaline (VALETTE et coll., 1971-c) respectives de la thioridazine et de la prochlorpérazine. En effet, le premier de ces produits est 24 fois moins actif que la lévomépromazine sur la R P G et 1,4 fois moins actif que celle-ci sur l'antagonisme de la noradrénaline. De son côté, la prochlorpérazine est 72 fois moins active que la lévomépromazine sur la R P G et 12,5 fois moins active que cette dernière sur l'antagonisme vis-à-vis de la noradrénaline.

E. - Effet toxique et R P G

- La diminution de la R P G ne peut être rattachée à un effet toxique dans le cas des tranquillisants et des neuroleptiques essayés. Aucune manifestation toxique n'a été enregistrée aux posologies utilisées et, d'une manière plus précise, le calcul du rapport $\frac{\text{RPG DI 50}}{\text{DL 50}}$ (figure 4-7) fait clairement apparaître que l'inhibition de la R P G a lieu pour des doses considérablement plus faibles que les doses toxiques.

F. - Effet cataleptigène et R P G

- L'examen du tableau 4 - 24 montre que l'inhibition de la R P G ne présente aucun rapport avec l'activité cataleptigène d'après BOISSIER et SIMON (1963). La fluphénazine et la thioridazine qui sont respectivement le plus et le moins cataleptigène des neuroleptiques essayés ont des RPG DI 50 très voisines : 5,24 et 6,77 mg/kg. Par contre, la chlorpromazine et la lévomépromazine, qui ont la même activité cataleptigène, ont des RPG DI 50 nettement différentes puisqu'elles sont respectivement de 1,36 et 0,28 mg/kg.

G. - Effets sédatif et dépresseur psychomoteur et R P G

- Parmi les neuroleptiques phénothiaziniques essayés, ce sont les dérivés aliphatiques et pipéridiniques qui sont manifestement les plus

actifs. Le plus efficace est la lévomépromazine (RPG DI 50 = 0,28 mg/kg) qui est suivie par la propériciazine (0,39 mg/kg) la périmétazine (1,24 mg/kg) et la chlorpromazine (1,36 mg/kg). Tous ces produits sont des neuroleptiques sédatifs. Toutefois, la thioridazine, dont l'action sédatrice est importante, a une RPG DI 50 qui atteint 6,77 mg/kg.

- Pour leur part, les dérivés pipéraziniques ont des RPG plus élevées : 11,66 ; 16,40 et 18,19 mg/kg respectivement pour la perphénazine, la thiopropérazine et la prochlorpérazine. La fluphénazine a une RPG DI 50 nettement plus basse : 5,24 mg/kg qui semble s'accorder avec sa qualification par DELAY et DENIKER de "plus sédatif des neuroleptiques désinhibiteurs".

- Si l'on classe tous les neuroleptiques essayés en fonction de leur activité sur l'inhibition de la RPG et sur le test de traction, on constate que les deux classifications coïncident parfaitement, ce qui laisse supposer la relation de cause à effet entre l'inhibition de la traction et celle de la R P G étant éliminée (cf. § B)- que les deux phénomènes ont une origine commune. Celle-ci ne peut être qu'un effet déprimeur central des neuroleptiques, l'inhibition de la R P G et celle de la traction constituant des manifestations à seuil différentiel du même phénomène. Cette conception est confirmée par l'étude des travaux de BOISSIER sur la traction (1960-b) et la potentialisation du mébubarbital par divers neuroleptiques (1960-a), l'ordre de classification de ces derniers étant toujours le même.

- En ce qui concerne les tranquillisants, la classification obtenue d'après le test de traction est également sensiblement identique à la classification réalisée d'après l'inhibition de la R P G. Toutefois, la bémactazine est nettement moins active sur la traction que sur la R P G. C'est là un point que nous discuterons § H:

- Sur le test de la cheminée (BOISSIER et al, 1960-c) on peut encore classer dans l'ordre d'activité décroissante les produits suivants : halopéridol, chlorpromazine, réserpine, bémactazine, hydroxyzine, méprobamate. Or, d'après l'inhibition de la R P G, le classement que nous pouvons faire est : bémactazine, chlorpromazine, réserpine, halopéridol, hydroxyzine, méprobamate. On constate que la chlorpromazine et la réserpine occupent la seconde et la troisième places dans les deux classifications, de même que l'hydroxyzine et le méprobamate sont, dans les deux cas, cinquième et sixième.

- Il faut encore rapprocher nos résultats de ceux obtenus par BOISSIER et al (1964 a-b) dans le test de la planche à trous. Ces auteurs obtiennent une diminution de l'exploration à des doses n'ayant pas de retentissement sur la motilité . Pour la chlorpromazine, la posologie active est sensiblement égale à la nôtre, par contre, elle est nettement plus faible pour les autres produits (triflupéridol, halopéridol, réserpine, thiopropérazine).

H. - Effet anxiolytique et R P G

- Les tranquillisants benzodiazépiniques, qui sont les seuls reconnus comme anxiolytiques par la majorité des auteurs (SIMON, 1970), sont les plus efficaces des tranquillisants que nous avons essayés sur l'inhibition de la R P G. Le diazépam, tant sous forme soluble (Valium^R injectable) que sous forme de suspension, est le plus actif, ses RPG DI 50 étant respectivement 0,35 et 0,70 mg/kg. Viennent ensuite le nitrazépam (RPG DI 50 = 0,47 mg/kg) qui, bien que classé en thérapeutique comme hypnotique, est cependant un très proche parent du diazépam, le chlordiazépoxyde (RPG DI 50 = 3,83 mg/kg) et l'oxazépam (RPG DI 50 = 4,99 mg/kg).

- La position de tête qu'occupe le diazépam dans ce classement est conforme à celui obtenu avec la méthode des 4 plaques (BOISSIER et al, 1968) (SIMON, 1970) (ARON, 1970) et d'une manière générale à l'activité supérieure reconnue au diazépam. On remarquera que notre méthode est particulièrement sensible puisque le diazépam exerce une inhibition statistiquement significative (- 26%) dès la dose de 0,5 mg/kg (et même 0,05 mg/kg si au lieu d'utiliser une suspension on administre la forme commerciale soluble) alors que la première posologie active est 1 mg/kg dans le test des 4 plaques.

- La bémactazine inhibe aussi la R P G à faible dose (RPG DI 50 = 1,15 mg/kg) et se place par conséquent après le nitrazépam et avant le chlordiazépoxyde. Ce classement privilégié peut paraître étonnant pour un corps relativement peu actif qui rappelons-le à titre d'exemple, n'exerce aucun effet sur le test de la planche à trous entre 0,25 et 20 mg/kg (BOISSIER et al, 1964). Cependant notre observation présente un intérêt particulier car elle concorde avec celle de BOISSIER et al (1968), SIMON (1970), (ARON, 1970) sur le test des 4 plaques où la bémactazine est active à partir de 2 mg/kg I.P., se classant ainsi, comme dans notre

méthode, avant le chlórdiazépoxide (actif à partir de 8 mg/kg I.P.).

- La position du méprobamate (RPG DI 50 = 21,50 mg/kg) n'est pas celle que nous attendions car elle est moins bonne que celle du pentobarbital (RPG DI 50 = 18,50 mg/kg) et cet écart s'accuse encore si l'on se reporte aux DL 50 respectives de ces deux produits (465 et 110 mg/kg). Mais, là encore, la comparaison avec les résultats obtenus par BOISSIER, SIMON et ARON sur le test des 4 plaques, fait apparaître que la dose active que nous avons trouvée pour le méprobamate n'a rien d'anormal, ce corps n'agissant sur le test précité qu'à partir de 64 mg/kg mais étant efficace sur la R P G dès 10 mg/kg.

- Pour sa part, le phénobarbital, auquel on accorde une certaine activité anxiolytique en clinique lorsqu'il est employé à faibles doses, agit dans notre test à 8,20 mg/kg (RPG DI 50), alors qu'il faut atteindre la dose de 32 mg/kg sur le test des 4 plaques.

- En ce qui concerne les neuroleptiques, ce sont, on l'a vu, les neuroleptiques sédatifs qui inhibent le mieux la R P G ; mais la fluphénazine et la thioridazine, qui sont présentées à faible dose comme anxiolytiques n'exercent un effet inhibiteur sur la R P G qu'à des doses moyennes (5,24 et 6,77 mg/kg). BOISSIER (1960-a) classe, dans l'ordre d'inhibition croissante des réactions émotionnelles, les 5 neuroleptiques suivants : chlorpromazine et thioridazine, lévomépromazine, triflupromazine , prochlorpérazine. Or, si l'on refait le classement en fonction de l'activité inhibitrice croissante de la R P G, on a : prochlorpérazine, thioridazine, triflupromazine, chlorpromazine, lévomépromazine. Il n'existe, on le voit, aucune correspondance entre ces 2 classifications.

- Enfin, des 3 antidépresseurs essayés, l'amitryptiline présente la RPG DI 50 la plus faible (4,3 mg/kg). Or, c'est celui qui est considéré en clinique comme le plus sédatif et le plus anxiolytique des antidépresseurs (SIMON, 1970). C'est aussi le seul antidépresseur qui est efficace sur le test des 4 plaques (ARON, 1970) (SIMON, 1970).

- Si l'on aborde maintenant le principe même de la méthode, il faut s'interroger avec BOISSIER et SIMON (1969) sur les notions de peur et d'anxiété. La peur correspondrait à un stimulus soudain et inattendu, l'anxiété impliquant au contraire une attente et une anticipation. Le test

des 4 plaques décrit par les auteurs précédents correspond bien à cette dernière situation et permet d'ailleurs, le tri des anxiolytiques reconnus comme tels en thérapeutique. Notre test, au contraire, en dépit d'une tendance à une interprétation un peu trop anthropomorphe de la sécrétion sudorale palmaire de la souris, devrait être rapporté plus à une situation de peur que d'anxiété. En outre, nous l'avons vu, l'inhibition de la R P G ne sépare pas nettement tranquillisants et neuroleptiques, aussi, malgré des concordances intéressantes signalées, ce test ne paraît pas pouvoir être considéré, au moins employé isolément, comme un test spécifique des anxiolytiques.

I. - Dépression de la réticulée et R P G

- BLOCH (1965) a démontré que, chez le chat, "la réponse électrodermale est une composante sympathique constante de la décharge descendante globale déclenchée par toute activation réticulaire aspécifique". Or on sait que les tranquillisants et les neuroleptiques (à dose faible et au cours d'une administration aiguë) produisent des signes électroencéphalographiques semblables à ceux du sommeil (HOROVITZ et al, 1966).

- Les modifications de l'EEG apparaissent à 0,5 mg/kg (fluphenazine) 1 mg/kg (trifluoperidol), 5 mg/kg (chlordiazépoxyde), 10 mg/kg (pentobarbital) et 100 mg/kg (méprobamate). Si l'on fait abstraction de la fluphénazine, cet ordre est le même que pour l'inhibition de la R P G.

- La diminution de la R P G, plutôt que reflet d'une action anxiolytique, serait donc le résultat d'un effet dépresseur sur le système réticulaire activateur. Cette façon de voir correspond d'ailleurs à la signification que donne DARROW (1935, 1936, 1937) à la R P G: "un réflexe préparant et facilitant des réponses de préhension et augmentant la sensibilité tactile en présence d'une situation menaçante". L'anxiété, on le voit, peut être présente lors de la R P G mais n'en constitue pas nécessairement l'élément déterminant, la R P G étant, de façon plus simple, un indice de l'activation réticulaire (BLOCH, 1965), c'est-à-dire de l'augmentation du niveau de vigilance.

- Selon cette interprétation, l'inhibition de la R P G constituerait une méthode plus facile à appliquer et à interpréter que l'électroencéphalographie -surtout chez un petit animal comme la souris - et aussi plus

économique puisqu'elle ne nécessite pas d'appareillage coûteux.

J. - Règles de détermination de la R P G

- En fonction de la discussion précédente, il est possible d'édicter les 3 règles à suivre pour l'étude de l'inhibition de la R P G par les psycholeptiques (MARCY, QUERMONNE, 1973-b).

1. - La mesure de la CEP doit accompagner celle de la RPG et le rapport $RPG \text{ DI } 50 / CEP \text{ DI } 50$ (index psychosédatif: I P S) doit être calculé.

Si $IPS > 1$, l'effet anticholinergique est trop élevé pour qu'il soit admissible de considérer l'inhibition de la R P G comme étant d'origine centrale.

2. - La détermination de la TDE 50 doit être réalisée parallèlement à celle de la RPG DI 50. Lorsque les zones des posologies actives sur ces 2 tests sont communes, et donc que les TDE 50 et les RPG DI 50 sont voisines, l'inhibition de la R P G est secondaire à la diminution de préhension due à un déficit neuro-musculaire et perd donc toute spécificité. La comparaison des courbes RPG DI 50, T et PDE 50 du nitrazépam et du triiodoéthylate de gallamine illustre parfaitement les cas où l'I R P G a une signification et où elle n'en a pas (figure 4-8).

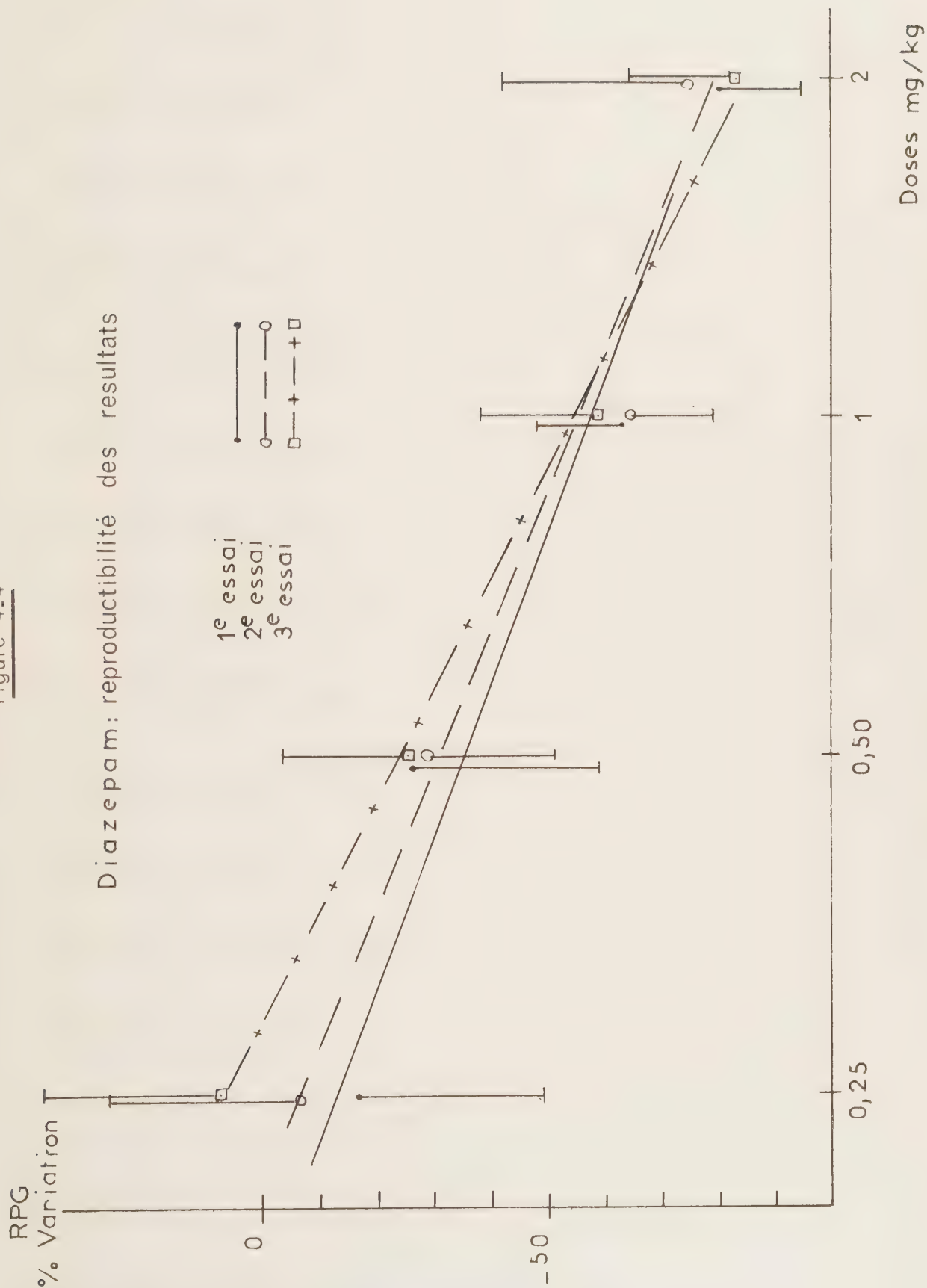
3. - L'antagonisme vis-à-vis de l'adrénaline (LOEW et al, 1948) doit être déterminé afin d'écarter la possibilité d'un effet inhibiteur de la R P G secondaire à une importante activité adrénolytique.

Figures

et

Tableaux

Figure 4.4



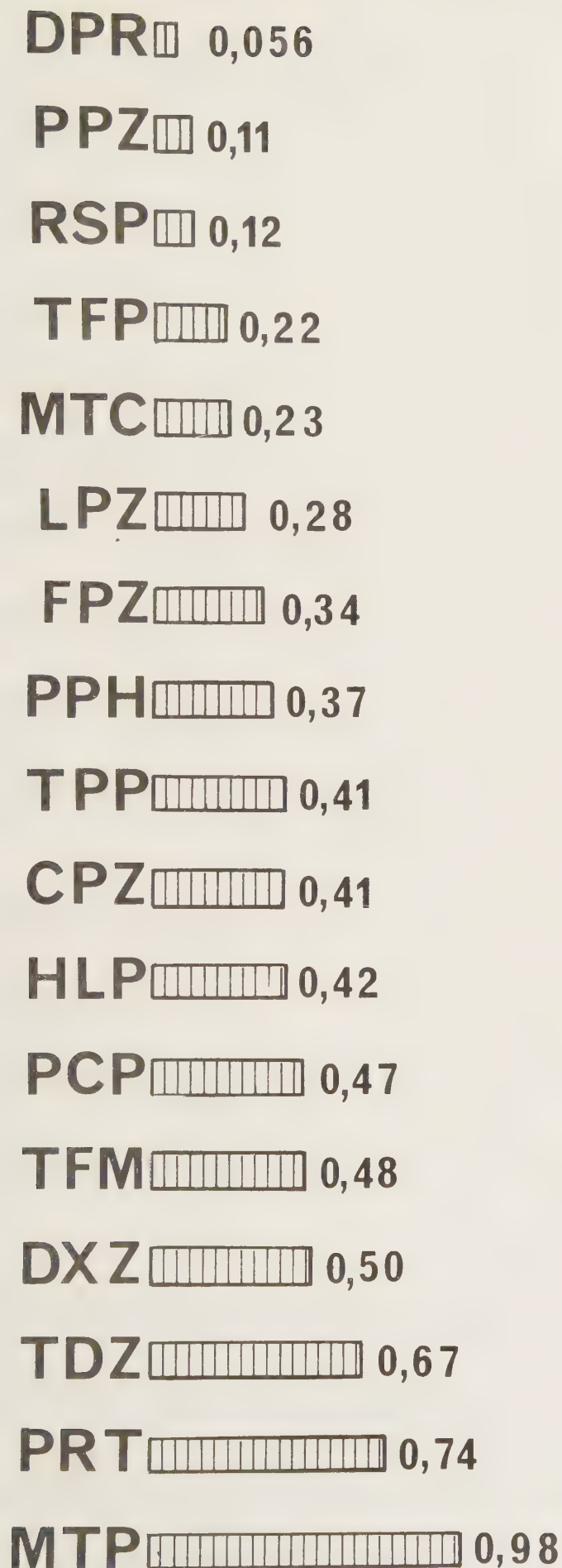


Figure 4.6

INDEX PSYCHOSEDATIFS

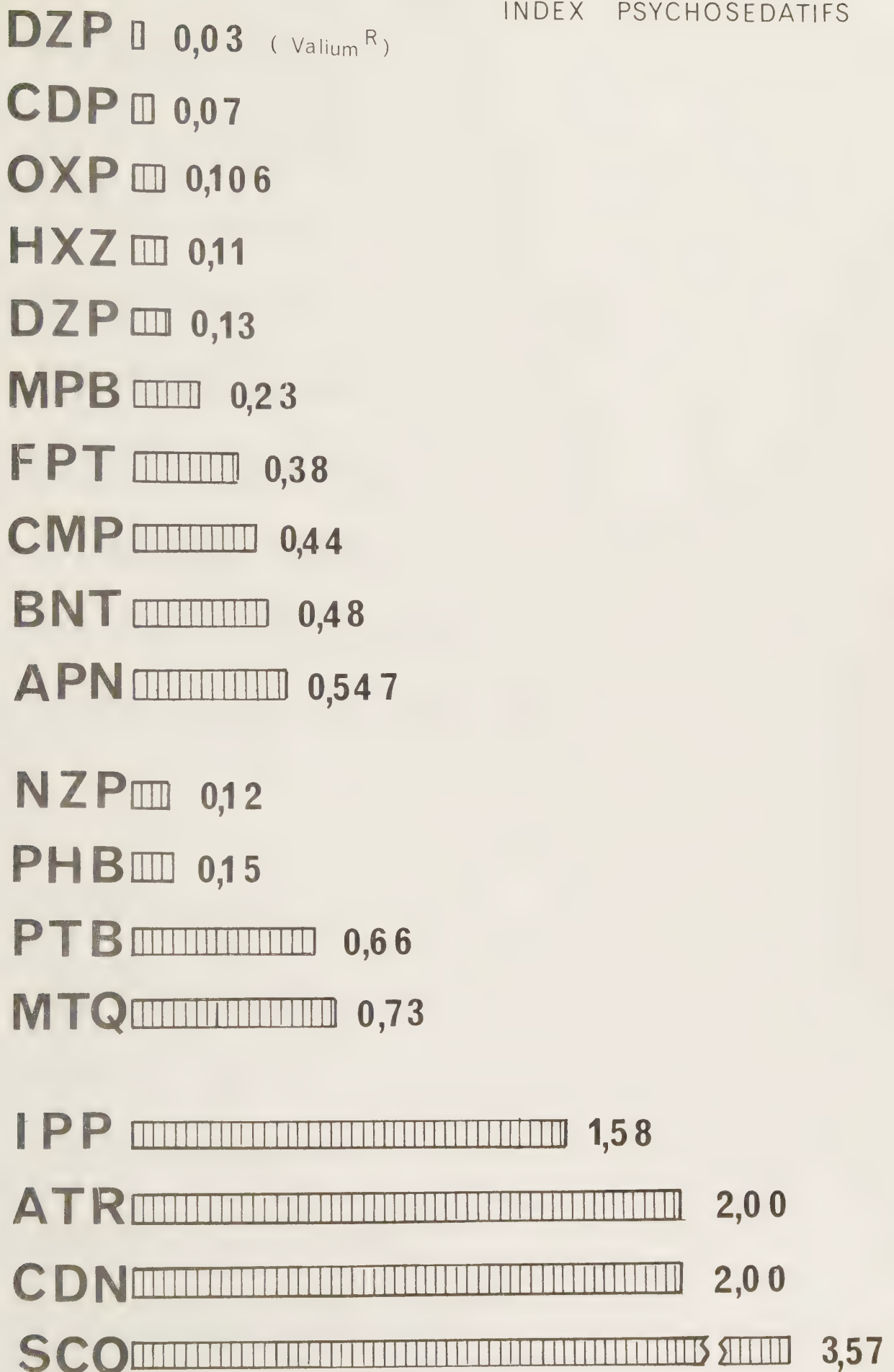
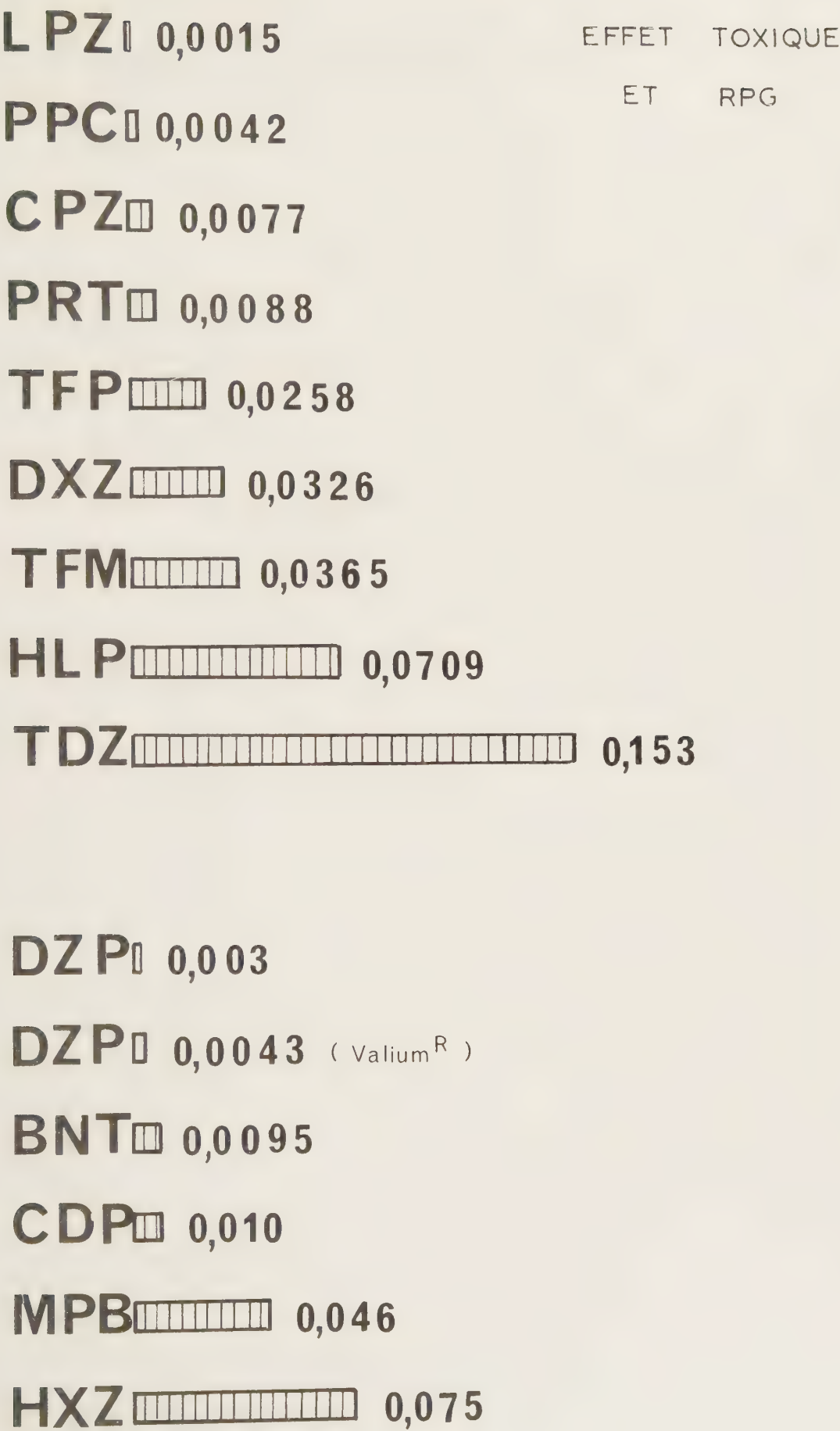


Figure 4.7



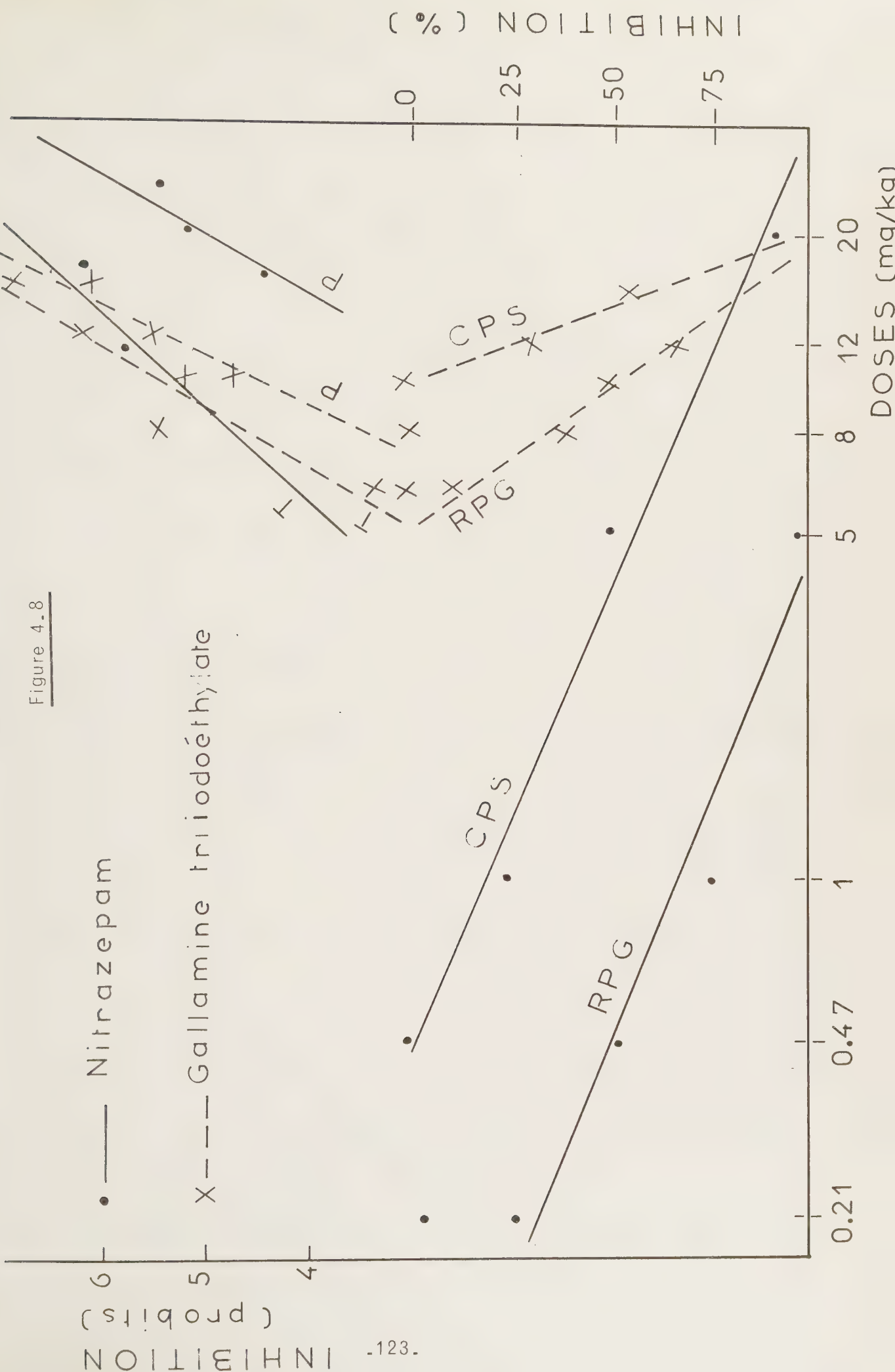


Figure 4.8

Tableau : 4 - 23

DIAZEPAM : Reproductibilité des résultats

	EQUATIONS DE REGRESSION	R P G DI 50
1 ^e essai	$(- 74,29 \pm 13,30) \log x - 57,75 \pm 2,00$	0,786 mg/Kg
2 ^e essai	$(- 80,49 \pm 14,24) \log x - 55,02 \pm 2,14$	0,866 mg/Kg
3 ^e essai	$(- 101,27 \pm 11,95) \log x - 54,58 \pm 1,79$	0,901 mg/Kg

Analyse de la variance de la régression log dose/ variation de la RPG

	Origine de la Variation	Somme des carrés	d d l	Variance	F	P	Signi-fication
1 ^e essai	R.L.	12502,13	1	12502,13	30,30	<0,001	H S
	D.R.	622,19	2	311,09	0,75	>0,20	N S
	R.	6600,00	16	412,50			
	T.	19724,32	19				
2 ^e essai	R.L.	14677,21	1	14677,21	30,24	<0,001	H S
	D.R.	511,57	2	255,78	0,52	>0,20	N S
	R.	7754,08	16	484,63			
	T.	22942,86	19				
3 ^e essai	R.L.	23557,14	1	23557,14	5,16	<0,001	H S
	D.R.	69,47	2	34,73	0,09	>0,20	N S
	R.	5757,00	16	359,75			
	T.	29384,21	19				

d d l = degré de liberté

R.L. = régression linéaire

R. = variation résiduelle

D.R. = déviation de la régression

T. = total

Tableau : 4 - 24

E F F E T C A T A L E P T I G E N E E T R P G

P R O D U I T S	RPG DI 50 mg/kg	activité RPG	activité cataleptigène
LEVOMEPRMAZINE	0,28	485,71	100
CHLORPROMAZINE	1,36	100	100
TRIFLUPROMAZINE	3,03	44,88	6000
HALOPERIDOL	3,12	43,58	3200
FLUPHENAZINE	5,24	25,95	2900
THIORIDAZINE	6,77	20,08	10
PROCHLO ^R PERAZINE	18,19	7,47	500

CONCLUSION

CONCLUSION.

La mesure de la conductivité électrique palmaire (C E P) chez la souris éveillée constitue une technique originale susceptible d'un certain nombre d'applications pharmacologiques. Due à la sécrétion sudorale, la conductivité électrique est conditionnée par des effets locaux au niveau de la peau, le fonctionnement du système sympathique (mais libérant un médiateur cholinergique dans ce cas) ainsi que, par l'intermédiaire de celui-ci, le tonus du système nerveux central.

C'est à l'inhibition de la C E P que ce travail a été consacré, et nous avons décrit trois applications de notre méthode originale qui permettent, chacune dans leur domaine, d'obtenir des résultats quantitatifs, c'est-à-dire un rapport dose/effet. Ainsi nous avons mis en oeuvre des topiques anhidrotiques, les comparant entre eux principalement, quant à leur activité et à leur rémanence ; la méthode correspondante pouvant, nous semble-t-il, présenter un certain intérêt pour comparer l'activité des topiques anhidrotiques en cosmétologie. Nous avons également étudié des anticholinergiques administrés par la voie générale, déterminant leurs activités ainsi que leurs antagonismes. Notre méthode ne prétend pas, dans ce cas, remplacer les techniques sur organe isolé mais il ne faut pas oublier que celles-ci ne peuvent être utilisées qu'avec des produits hydrosolubles alors que nous pouvons employer des suspensions de produits insolubles. De plus, notre méthode s'intègre parfaitement et sans perte de temps, dans une étude de screening comportemental, les électrodes de l'appareil pouvant servir de barre fixe pour l'épreuve de traction.

Enfin, nous avons provoqué une inhibition de la C E P majorée par un stimulus - la R P G - par administration de psycholeptiques. D'abord, envisagée comme un test des anxiolytiques, peut-être en raison d'une interprétation trop anthropomorphe de la R P G chez la souris, l'inhibition de la R P G nous est apparue ensuite comme résultant d'un effet sédatif et reflétant une dépression de la vigilance. Par suite, le test de la R P G est susceptible de mettre en évidence - à doses très faibles et très éloignées des posologies dépressives et toxiques - des dépresseurs

du système nerveux central, tels que les neuroleptiques, les tranquillisants les hypnotiques ; une étude attentive des posologies actives semblant devoir permettre un certain classement. L'avenir dira s'il est utile que notre méthode prenne place dans la "batterie de tests" à laquelle le neuropsychopharmacologue doit recourir, faute de posséder une ou, à tout le moins, deux à trois techniques qui le satisfassent pleinement.

BIBLIOGRAPHIE

B I B L I O G R A P H I E

- ADAMS, T., VAUGHAN, J.A. : Human eccrine sweat gland activity and palmar electrical skin resistance.
J. appl. Physiol., 1965, 20 ; 980-983
- AOKI, T. : Stimulation of the sweat glands in the hairy skin of the dog by adrenaline, noradrenaline, acetylcholine, mecholyl and pilocarpine. J. invest. Dermatol., 1955, 24, 545-556
- AOKI, T., KIMURA, S., WADA, M. : On the responsiveness of the sweat glands in the horse. J. invest. Dermatol., 1959, 33, 441-443
- AOKI, T. : Cholinesterase activities associated with the sweat glands in the toe pads of the dog. Nature (Lond.) 1964, 202, 1124-1126
- ARON, C. : D'un test pharmacologique utilisable pour la sélection de tranquillisants Thèse Doctorat en Médecine - Paris, 1970
- AVELING, F., and Mc DOWALL, R.J.S. : The effect of the circulation on the electric resistance of the skin. J. Physiol. (Lond.) 1925, 60, 316-321
- BARCROFT, H., SWAN, H.J.C. : 1953 cités par FOSTER et al. 1967-c
- BELDING, H.S., HERTIG, B.A. : Sweating on body temperatures following abrupt changes in environmental temperature. J. appl. Physiol. 1962, 17, 103-106
- BELL, F.R., EVANS, C.L. : The relation between sweating and the innervation of sweat glands in the horse. J. Physiol. (Lond.) 1956, 134, 421-426
- BETTLEY, F.R., GRICE, K.A. : A method for measuring the transepidermal water loss and a means of inactivating sweat glands. Br. J. Dermatol., 1965, 77, 627-638
- BIANCHI, C. and FRANCESCHINI, J. : Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs. Br. J. Pharmacol. 1954, 9 , 280-284

- BIXENSTINE, V.E. : A case study of the use of palmar sweating as a measure of psychological tension. J. abnorm. Soc. Psychol. 1955, 50, 138-143
- BLANK, H., ROSENBERG, E.W., TAPLIN, D. : An electronic device for measuring sweating and cutaneous water loss. Adv. Biol. Skin, 1962, 3, 97-107
- BLOCH, V. : Le contrôle central de l'activité électrodermale. Etude neurophysiologique et psychophysiologique d'un indice sympathique de l'activation réticulaire. J. Physiol. (Paris), 1965, 57, suppl. 13, 1-132
- BOISSIER, J.R. : Neuroleptiques et catatonie expérimentale. Thérapie 1960-a, 15, 73-77
- BOISSIER, J.R., SIMON, P. : L'utilisation du test de la traction (test de JULOU.COURVOISIER) pour l'étude des psycholeptiques. Thérapie, 1960-b, 15, 1170-1174
- BOISSIER, J.R., TARDY, J., DIVERRES, J.C. : Une nouvelle méthode simple pour explorer l'action "tranquillisante" : le test de la cheminée. Med. exp., 1960-c, 3, 81-84
- BOISSIER, J.R., SIMON, P. : Un test simple pour l'étude quantitative de la catatonie provoquée chez le Rat par les neuroleptiques. Application à l'étude des anticatatoniques. Thérapie, 1963, 18, 1257-1277
- BOISSIER, J.R., SIMON, P., LWOFF, J.M. : L'utilisation d'une réaction particulière de la Souris (Méthode de la planche à trous) pour l'étude des médicaments psychotropes. Thérapie, 1964-a, 19, 571-589
- BOISSIER, J.R., SIMON, P. : Dissociation de deux composantes dans le comportement d'investigation de la Souris. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1964-b, 147, 372-387
- BOISSIER, J.R., SIMON, P., ARON, C. : A new method for rapid screening of minor tranquilizers in mice. Eur. J. Pharmacol., 1968, 4, 145-151
- BOISSIER, J.R., SIMON, P. : Evaluation of experimental techniques in the psychopharmacology of emotion. Ann N.Y. Acad. Sci., 1969, 159 898-914

- BREBNER, D.F. : The effect of cyclical heating of the front of the trunk on forearm sweat rat. J. Physiol. (Lond.) 1961, 158, 144-153
- BREBNER, D.F., McK KERSLAKE, D. ; The time course of the decline in sweating produced by wetting the skin. J. Physiol. (Lond.) 1964, 175, 295-302
- BRUSILOV, S.W., MUNGER, B. : Comparative physiology of sweat. Proc. Soc, exp. Biol. Med., 1962, 110, 317-319
- BRUTTEN, E.J. : Colorimetric measurement of anxiety : a clinical and experimental procedure. Speech. Monogr., 1959, 26, 282-287
- BULLARD, R.W. : Continuous recording of sweating rate by resistance hygrometry. J. appl. Physiol., 1962, 17, 735-737
- BULLARD, R.W. : Effects of carbon dioxide inhalation on sweating. J. appl. Physiol., 1964, 19, 137-141
- BURT, C.C., GRAHAM, A.J.P., 1950 cités par CHALMERS et KEELE en 1952
- CARMICHAEL, E.A. : HONEYMAN, W.M., KOLB, L.C., STEWART, W.K. : A physiological study of the skin resistance response in man. J. Physiol. (Lond.), 1941, 99, 329-337
- CHALMERS, T.M., KEELE, C.A. : Physiological significance of the sweat response to adrenaline in man. J. Physiol. (Lond.) 1951, 114, 510-514
- CHALMERS, T.M., KEELE, C.A. : The nervous and chemical control of sweating. Br. J. Dermatol., 1952, 64, 43-54
- COGGINS, J.H., GRIFFIN, T.B. : Evaluation of the symmetry of sweating on the back. J. invest. Dermatol, 1970, 55, 282-283
- COLLINS, K.J., SARGENT, F., WEINER, J.S. : Excitation and depression of eccrine sweat glands by acetylcholine, acetyl- -methylcholine and adrenaline. J. Physiol. (Lond.) 1959-a, 148, 592-614
- COLLINS, K.J., CROCKFORD, G.W., WEINER, J.S. : The local training effect of secretory activity on the response of eccrine sweat glands. J. Physiol. (Lond.), 1966, 184, 203-214

- COON, J.M., ROTHMAN, S. : The sweat response to drugs with nicotine-like action. J. Pharmacol. exp. Ther., 1941, 73, 1-11
- CRAIG, F.N., CUMMINGS, E.G. : Speed of action of atropine on sweating. J. appl. Physiol. 1965, 20, 311-315
- CUSTANCE, A.C. : Cycling of sweat gland activity recorded by a new technique. J. appl. Physiol., 1962, 17, 741-742
- DALE, H.H., FELDBERG, W. : The chemical transmission of secretory impulses to the sweat glands of the cat. J. Physiol. (Lond.) 1934-a, 81, 40 P-41 P
- DALE, H.H., FELDBERG, W. : The chemical transmission of secretory impulses to the sweat glands of the cat. J. Physiol. (Lond.) 1934-b, 82, 121-128
- DARROW, C.W. : Sensory secretory and electrical changes in the skin following bodily excitation. J. exp. Psychol., 1927, 10, 197-226
- DARROW, C.W. : Quantitative records of cutaneous secretory reactions. J. gen. Psychol., 1934-a, 11, 445-448
- DARROW, C.W. : The significance of skin resistance in the light of its relation to the amount of perspiration (Preliminary Note) J. gen. Psychol., 1934-b, 11, 451-452
- DARROW, C.W. : The significance of the galvanic skin reflex in the light of its relation to quantitative measurements of perspiration. Psychol. Bull., 1934-c, 31, 697-698
- DARROW, C.W. : Palmar skin conductance (sweating), an accessory to activity of the postural mechanisms. Psychol. Bull. 1935, 32, 720-721
- DARROW, C.W. : The galvanic skin reflex (sweating) and blood - pressure as preparatory and facilitative functions. Psychol. Bull., 1936, 33, 73-94
- DARROW, C.W. : Neural mechanisms controlling the palmar galvanic skin reflex and palmar sweating. Arch. Neurol. Psychiatr., 1937, 37 641-663

- DARROW, C.W., GULLICKSON, G.R. : The peripheral mechanism of the galvanic skin response. *Psychophysiology*, Baltimore., 1970, 6, 597-600
- DENSHAM, H.B., WELLS, H.M. : The mechanism by which the electrical resistance of skin is altered. *Q. J. Exp. Physiol.* 1927, 18, 175-184
- DOLE, V.P. : THAYSEN, J.H. : Variation in the functional power of human sweat glands. *J. exp. Med.*, 1953, 98, 129-144
- DUNHAM, N.W., MIYA, T.S. : A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Assoc.* 1957, 46, 208-209
- DUTTA, A.K. : Adrenergic focal sweating. *Arch. Dermatol.*, 1967, 95, 642-644
- EMMENS, C.W. : Principles of biological essay, Chapman and Hall, London, 1948
- EVANS, C.L., SMITH, D.F.G., : Sweating responses in the horse, *Proc. R. Soc. Edimb. sect. B. Biol.*, 1956-a, 145, 61-83
- EVANS, C.L., SMITH, D.F.G., WEIL-MALHERBE, H. : The relation between sweating and the catechol content of the blood in the horse. *J. Physiol. (Lond.)* 1956-b, 132, 542-552
- EYMARD, P., SIMIAND, J., WERBENEG, J.P. : Mise en évidence des propriétés anxiolytiques de quelques psychotropes : Etude de la sécrétion plantaire chez le chat. *J. Pharmacol. (Paris)*, 1972, 3, 343-350
- FASCIOLO, J.C., TOTEL, G.L., JOHNSON, R.E. : Antidiuretic hormone and human eccrine sweating. *J. appl. Physiol.*, 1969, 27, 303-307
- FELSHER, Z., ROTHMAN, S., (1945) cité par Shahidullah, M. et al (1967)
- FERE, C., 1888 cité par PROUT et al, 1965 et par NEUMANN et BLANTON 1970
- FERREIRA, A.J., WINTER, W.D. : The palmar sweat print : a methodological study. *Psychosom. Med.*, 1963, 25, 377-384
- FORBES, T.W. : Problems in measurement of electrodermal phenomena - Choice of method and phenomena - Potential, impedance, resistance, *Psychophysiology*, Baltimore, 1964, 1, 26

- FOSTER, K.G. : Relation between the colligative properties and chemical, composition of sweat. J. Physiol. (Lond.), 1961, 155, 490-497
- FOSTER, K.G., WEINER, J.S. : The contineous monitoring of sweat secretion of man and cat using a ventilated capsule and an infra red analyser. J. Physiol. (Lond.) 1967-b, 191, 1-2 P
- FOSTER, K.G., GINSBURG, J., WEINER, J.S. : Adrenaline and sweating in man. J. Physiol. (Lond.) 1967-c, 191, 131 P-132 P
- FOSTER, K.G., GINSBURG, J., WEINER, J.S. : Role of circulating catecholamines in human eccrine sweat control. Clin. Sci. (Oxf.) 1970, 39, 823-832
- FOSTER, K.G., WEINER, J.S. : Effects of cholinergic and adrenergic blocking agents on the activity of the eccrine sweat glands J. Physiol. (Lond.) 1970, 210, 883-895
- FOSTER, K.G. : Factors affecting the quantitative response of human eccrine sweat glands to intradermal injections of acétylcholine and methacholine. J. Physiol. (Lond.), 1971-a, 213, 277-290
- FOSTER, K.G., HASPINEALL, J.R., MOLLEL, C.L. : Effects of propranolol on the response of human eccrine sweat glands to acetylcholine Br. J. Dermatol., 1971-b, 85, 363-367
- FOX, R.H., GOLDSMITH, R., HAMPTON, I., LEWIS, H.E., : The mechanism of the increase in sweating capacity induced by heat acclimatization. J. Physiol. (Lond.) 1962, 162, 59 P-60 P
- FOX, R.H., GOLDSMITH, R., HAMPTON, I., and LEWIS, H.E. : The nature of the increase in sweating capacity produced by heat acclimatization J. Physiol. (Lond.) 1964, 171, 368-376
- GIBINSKI, K., LESZEK, G., ZMUDZINSKI, J., WACLAWCZYK, J., DOSIAK, J. . Body side related assymetry in sweat gland function. J. invest. Derm., 1971, 57, 190-192
- GIBSON, T.E., SHELLEY, W.B. : Sexual and racial differences in the response of sweat glands to acetylcholine and pilocarpine. J. invest. Dermatol, 1948, 11, 137-142
- GLASTONE, R. (1949) cité par FERREIRA et WINTER (1963)

- GORDON, B.I., MAIBACH, H.I. : Effect of systemically administered epinephrine on palmar sweating. Arch. Dermatol. 1965, 92, 192-194
- GORDON, B.I., MAIBACH, H.I. : Studies of acetylcholine - and methacholine - induced sweating, Arch. Dermatol, 1966, 94, 778-781
- GORDON, B.I., MAIBACH, H.I. : Studies on the mechanism of aluminium anhidrosis. J. invest. Dermatol., 1968, 50, 411-413
- GUTTMANN, L. : Topographic studies of sweat secretion after complete lesions of peripheral nerves. J. Neurol. Sci, 1940, 3, 197-210
- HAIMOVICI, H. : Evidence for an adrenergic component in the nervous mechanism of sweating in man. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1948, 68, 40-41
- HAIMOVICI, H. : Evidence for adrenergic sweating in man. J. appl. physiol. 1950, 2, 512-521
- HARRIS, D.R., POLK, B.F., WILLIS, I. : Evaluating sweat gland activity with imprint techniques. J. invest. Dermatol., 1972, 58, 78-84
- HASHIMOTO, K., OGAWA, K., LEVER, W.F. : Histochemical studies of the skin. III. The activity of the cholinesterases during the embryonic développement of the skin of the Rat. J. invest. Dermatol., 1963, 40, 15-25
- HAYASHI, H. : Functional activity of the sweat glands of the mouse. Tohoku J. exp. med., 1968, 95, 289-295
- HELLMAN, K. : The histochemical localization of cholinesterase in the pad of the cat. J. Physiol. (Lond.) 1951, 115, 51 P
- HELLMAN, K. : Cholinesterase and amine oxidase in the skin. A histochemical investigation. J. Physiol. (Lond.) 1955, 129, 454-463
- HELLON, R.F., LIND, A.R. : Observations on the activity of sweat glands with special reference to the influence of ageing. J. Physiol. (Lond.), 1956, 133, 132-144
- HEMELS, H.G.W.M. : The effect of propranolol on the acetylcholine induced sweat gland response in atopic and non-atopic subjects, Br. J. Dermatol 1970, 83, 312-314

- HERRMANN, F., PROSE, SULZBERGER, M.B. : Studies on sweating. V : studies of quantity and distribution of thermogenic sweat delivery to the skin. J. invest. Dermatol., 1952, 18, 71-86
- HINSEY, J.C., CUTTING, C.C. : Sweat secretion produced by pilocarpine in the cat. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1934, 32, 358-360
- HOROVITZ, Z.P., BABINGTON, R.G. : Differences in effects of sedatives, tranquilizers and neuroleptics on the electrical activity of the brain in animals and man in Neuro-Psycho-Pharmacology. Proc. 5 th int. congress Coll. Int. Neur. Psy. Pharm. Washington 28-31 March 1966. H. BRILL Ed. Excerpta Medica Foundation 1967 pp. 94-100
- HURLEY, H.J., SHELLEY, W.B., KOELLE, G.B. : The distribution of cholinesterase in human skin with special reference to eccrine and apocrine sweat glands. J. invest. Dermatol., 1953, 21, 139-147
- HURLEY, H.J., WITKOWSKI, J.A. : Mechanism of epinephrine-induced eccrine sweating in human skin. J. appl. Physiol., 1961-a, 16, 652
- ICHIHASHI, T., 1936 cité par Pinson. E. A. 1942
- IWABUCHI, T. : General sweating on the hairy skin of the dog and its mechanisms. J. invest. Dermatol., 1967, 49, 61-70
- JEFFRESS, L.A., 1928 cité par Mc CLEARY, R.A. 1950
- JOHNSON, B.B., JOHNSON, R.E., SARGENT, F. : Sodium and chloride in eccrine sweat of men and women during training with acetyl- β -methylcholine. J. invest. Dermatol., 1969, 53, 116-121
- JOHNSON, C.E., SHUSTER, S. : The patency of sweat ducts in normal-looking skin. Br. J. Dermatol., 1970, 83, 367
- JOHNSON, C., DAWBER, R., SHUSTER, S. : Surface appearances of the eccrine sweat duct by scanning electron microscopy. Br. J. Dermatol., 1970, 83, 655-660
- JOHNSON, K.G. : The discharge of sweat in Welsh Mountain Sheep. J. Physiol. (Lond.), 1971, 215, 743-753
- JUHLIN, L., SHELLEY, W.B. : A stain for sweat pores. Nature (Lond.) 1967, 213, 408
- KAHN, D., ROTHMAN, S. : Sweat response to acetylcholine, J. invest. Dermatol., 1942, 5, 431-444

- KUNO, Y. : 1934, cité par WILCOTT (1967)
- KUNO, Y., ICHIHASHI, T. 1937, cités par PINSON, E.A, 1942
- LANDIS, C. 1932, cité par BLOCH, 1955, VAN DER VALK et GROEN 1950, et NEUMANN et BLANTON, 1970.
- LANGLEY, J.N. : On the course and connections of the secretory fibers supplying the sweat glands in the feet of the cat. J. Physiol. 1891, 12, 347-374
- LANGLEY, J.N. : On the origin from the spinal cord of the cervical and upper thoracic sympathetic fibers, with some observations on white and gray rami communicantes Phil. Trans. Roy. Sci. 1892, 183 B, 85-124
- LATIES, V.G. : Effects of meprobamate on fear and palmar sweating. J. abnorm. Soc. Psychol., 1959, 59, 156-161
- LLOYD, D.P.C. : Response of cholinergically innervated sweat glands to adrenaline and noradrenaline-Nature (Lond.), 1959-b, 184, 277-278
- LLOYD, D.P.C. : Action potential and secretory potential of sweat glands; Proc. Natl. Acad. Sc. U.S.A., 1961-a. 47, 351-358
- LOBITZ, W.C., MASON, H.L. : Chemistry of palmar sweat. VII. - Discussion of studies on chloride, urea, glucose, uric acid, ammonia-nitrogen and creatinina. A.M.A. Arch. Dermatol, 1948, 57, 907
- LOEW, E., MICETICH, A. : Adrenergic - blocking drugs. I. Comparisons of effectiveness in decreasing epinephrine toxicity in mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1948, 93, 434-443
- MANUILA, L. : Traitement médicamenteux local de la transpiration axillaire. Dermatologica (Basel) 1950, 100, 34
- MARCY, R., QUERMONNE, M.A., MARCAIS, H., CHATEAU, J.C. : Mesure rapide de la conductivité électrique palmaire chez la souris éveillée. Effets de divers produits actifs dans le domaine neurovégétatif - Applications Réunion de l'Association Française des Pharmacologistes, Lyon, 22 Avril 1972. J. Pharmacol. (Paris), 1972, 3, 253

- MARCY, R., QUERMONNE, M.A. : Psychogalvanic reaction in the mouse. Its inhibition by the anxiolytic drugs. Common meeting of the "Deutsche Pharmakologische Gesellschaft" and the "Association Française des Pharmacologistes". Paris 25-27 september 1972. J. Pharmacol. (Paris), 1972, 3, 533
- MARCY, R., QUERMONNE, M.A., MARCAIS, H., CHATEAU, J.C. : Méthode d'évaluation quantitative rapide de la sécrétion sudorale palmaire chez la souris éveillée par mesure de la conductivité électrique cutanée. Applications pharmacologiques dans le domaine cholinergique. J. Pharmacol. (Paris), 1973-a, 4, 69-80
- MARCY, R., QUERMONNE, M.A. : Trois critères de spécificité de l'inhibition de la réaction psychogalvanique chez la souris par des psycholeptiques. Communication à L'Association Française des Pharmacologistes, Paris 18-17 Mars 1973. J. Pharmacol. (Paris) 1973-b
- MARCY, R., QUERMONNE, M.A. : Lowering of palmar skin conductivity in mice by ephedrine. International Research Communication System-IRCS, 1973-c, (73-4), 7-8-5
- MARCY, R. QUERMONNE, M.A. : An improved method for studying the psychogalvanic reaction in mice and its inhibition by psycholeptic drugs. Comparison with the effects of other pharmacological agents. Psychopharmacologia 1973-d, en examen par le comité de lecture.
- MARICQ, H.R. : The effect of stripping on sweat ducts observed by intravital microscopy. J. invest. Dermatol, 1972, 59, 375-379
- MARTIN, I., VENABLES, P.H. : Mechanisms of palmar skin resistance and skin potential. Psychol. Bull. 1966, 65, 347-357
- Mc CANCE, R.A., PUROHIT, G. : Ethnic differences in the response of the sweat glands to pilocarpine. Nature (Lond.), 1969, 221, 378-379
- Mc CLEARY, R.A. : A simple method for the physiological measurement of anxiety. Aviation Medicine, 1953, 24, 508-513 and continued page 535
- Mc DOWALL, R.J. : The physiology of the psychogalvanic reflex. Q. J. exp. Physiol. cogn. and Sci., 1933, 23, 277-285
- Mc GREGOR, I.A. : The sweating reaction of the forehead. J. Physiol. (Lond.), 1952, 116, 26-34

- Mc INTYRE, BULLARD, R.W., BANERJEE, M., ELIZONDO, R. : Mechanism of enhancement of eccrine sweating by localized heating. J. appl. Physiol. 1968, 25, 255-260
- Mc KINNON, P.C.B. : Variations with age in the number of active palmar digital sweat glands. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1954, 17, 124-125
- Mc KINNON, P.C.B., GOULD, A.H., HARRISON, J. : Investigation of the palmar sweat count of young male subjects under normal conditions. Psychosom. Med., 1962, 24, 234-239
- MAC LEAN, J.A. : Measurement of cutaneous moisture vaporization from cattle ventilated capsules. J. Physiol (Lond.) 1963, 167, 417-426
- MILLER, L.C., TAINTER, M.L. : Estimation of the ED 50 and its error by means of logarithmic-probit graph paper. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., (1944), 57, 261-264
- MINOR, V. : Ein neues Verfahren zu der klinischen Untersuchung der Schweißabsonderung. Deutsche Ztschr. Nervenkrankheiten, 1927, 101, 302-314
- MONASH, S., BLANK, H., (1958) cité par Shahidullah M. et all. (1957)
- NAKAYAMA, T., TAKAGI, K. : Two components involved in galvanic skin response. Jap. J. Physiol. 1958, 8, 21-30
- NEUMANN, C., COHN, A.E., BURCH, G.E. : A quantitative method for the measurement of the rate of water loss from small areas, with results for finger tip, toe tip and postero-superior portion of the pinna of normal resting adults. Am. J. Physiol., 1941, 132, 748-756
- NEUMANN, E., BLANTON, R. : The early history of electrodermal research. psychophysiology Baltimore, 1970, 6, 453-475
- NINAGAWA, C. : On the descending spiral pathways subserving the sweating of the plantar sweat glands in rats. Tohoku J. exp. Med., 1956, 64, 99-103
- O'LEARY, W.D. : The autonomic nervous system as a factor in the psychogalvanic reflex. J. exp. Psychol., 1932, 767-772, 15
- PAPA, C.M., KLIGMAN, A.M. : Sweat pore patterns. J. invest. Dermatol. 1966, 46, 193-197
- PAPA, C.M., KLIGMAN, A.M. : Mechanisms of eccrine anidrosis. I. High Level blockade. L. invest. Dermatol., 1966, 47, 1-9

- PAPA, C.M., KLIGMAN, A.M. : Mechanisms of eccrine anidrosis. II. The antiperspirant effect of aluminium salts. J. invest. Dermatol., 1967, 49, 139-145
- PAPA, C.M. : Mechanisms of eccrine anidrosis. III. Scanning electron microscopic study of poral occlusion. J. invest. Dermatol., 1972, 59, 295-298
- PATON, W.D.M., ZAIMIS, E.J., 1948-1951, cités par CHALMERS et KEELE en 1952.
- PEARCY, M., ROBINSON, S., MILLER, D.I., THOMAS, J.T., DE BROTA, J. : Effects of dehydration, salt-depletion and Pitressin on sweat rate and urine flow. J. appl. Psychol., 1956, 8, 621-626
- PROUT, B.J., COOTE, J., DOWNMAN, C.B.B. : Independance of central controle of vascular and sweat response in the paw of the cat. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1965, . 223-227
- QUATRALE, R.P., LADEN, K. : Solute and water secretion by the eccrine sweat glands of the rat. J. invest. Dermatol., 1968, 51, 502-504
- QUATRALE, R.P., SPEIR, E.H. : The effect of A.D.H. on eccrine sweating in the rat. J. invest. Dermatol., 1970, 55, 344-349
- RANDALL, W.C. : Quantitation and regional distribution of sweat glands in man. J. Clin. invest. 1946^a, 25, 761-767
- RANDALL, W.C. : Sweat gland activity and changing patterns of sweat secretion on skin surface. Am. J. Physiol. 1946^b, 147, 391-398
- RANDALL, W.C., KIMURA, K.K. : The pharmacology of sweating. Pharmacol. Rev., 1955, 7, 365-397
- RATNER, A.C., DOBSON, R.C. : The effect of antidiuretic hormone on sweating. J. invest. Dermatol., 1964, 43, 379-381
- RICHTER, C.P. : The significance of changes in the electrical resistance of the body during steep. Proc. ratl. Acad. Sci. (U.S.A.) 1926, 12, 214-222
- RICHTER, C.P. : A study of the electrical skin resistance and the psychogalvanic reflex in a case of unilateral sweating. Brain, 1927, 50, 216-235
- RICHTER, C.P. : Physiological factors involved in the electrical resistance of the skin. Am. J. Physiol., 1929, 88, 596-615

- RICHTER, C.P., LEVINE, M. : Sympathectomy in man. Its effect on the electrical resistance of the skin. Arch. Neurol. Psychiatr., 1937, 38, 756-760
- RICHTER, W. : Estimation of vasodilator drug effects in mice by measurements of paw skin temperature. Acta pharmacol. Toxicol. 1964, 21, 91-104
- RING, J.R. RANDALL, W.C. : The distribution and histological structure of sweat glands in the albino rat and their response to prolonged nerve stimulation. Anat. Rec. 1947, 99, 7-16
- ROBERTSHAW, D. : The pattern and control of sweating in the sleep and the goat. J. Physiol. (Lond.), 1968, 198, 531-539
- ROSENBERG, E.W., BLANK, H., RESNIK, S. : Sweating and water loss through the skin. J. Amer. Med. Assoc., 1962, 179, 809-811
- ROTHMAN, S., COON, J.M. : Axon reflex responses to acetylcholine in the skin. J. invest. Dermatol., 1940, 3, 79-97
- RUCKMICK, C.A. : Effective responses to the motion-picture situation by means of the galvanic technique., Psychol. Bull., 1933, 30, 712-713
- SARKANY, I. : A method for studying the microphotography of the skin. Br. J. Dermatol., 1962, 74, 254-259
- SARKANY, I. : Microphotographies de la peau. Bull. Soc. Fr. Dermatol Syphiligr., 1964, 71, 279-283
- SARKANY, I., GAYLARDE, P. : A method for demonstration of sweat gland activity. Br. J. Dermatol., 1968, 80, 601-605
- SATO, K., DOBSON, R.L. : Mechanism of the antiperspirant effect of topical glutaraldehyde. Arch. Dermatol., 1969, 100, 564-569
- SCHWARTZ, I.L., THAYSEN, J.H. : Excretion of sodium and potassium in human sweat. J. clin. Invest. 1956, 35, 114-120
- SHAHIDULLAH, M., RAFFLE, E.J., RIMMER, A.R., FRAIN-BELL, W. : Transepidermal water loss in patients with dermatitis. Br. J. Dermatol., 1969, 81, 722-730
- SHELLEY, W.B., HORVARTH, P.N. : Comparative study on the effect of anticholinergic compounds on sweating. J. invest. Dermatol., 1951, 16 267-274

- SILVERS, A., MONTAGNE, W., KARACON, I. : Age and sex differences in spontaneous adrenergic and cholinergic human sweating. J. invest. Dermatol., 1964, 43, 255-265
- SILVERMAN, J.J., POWELL, V.E. : Studies on palmar sweating. III. Palmar sweating in an army general hospital. Psychosom. Med., 1944-b, 6, 243-249
- SILVERMAN, J.J., POWELL, V.E. : Studies on palmar sweating. I. A technique for the study of palmar sweating. Amer. J. Med. Sci., 1944-a, 208, 297-305
- SIMON, P. : Les anxiolytiques. Possibilités d'étude chez l'animal Actual Pharmacol. 1970, 23, 47-78
- SIVADJIAN, J. : L'emploi de la méthode hygrophotographique dans l'étude de la perspiration insensible. C.R. Acad. Sc., 1952-a, 234, 1911
- SIVADJIAN, J. : Sur les modalités de la déshydratation par perspiration et par transpiration. C.R. Acad. Sc., 1952-b, 235, 1666-1688
- SIVADJIAN, J. : L'hygrophotographie : nouvelle méthode d'investigation. Principe et applications. Anal. chim. Acta, 1953, 9, 70
- SIVADJIAN, J. : L'action du tabac sur la perspiration insensible étudiée par la méthode hygrophotographique. Arch. int. Pharmacodyn. Ther., 1956, 108, 387-391
- SIVADJIAN, J. : Dix années d'hygrophotographie. Année Biol., 1960, 36, 199-214
- SIVADJIAN, J. : Physiology and topography of sweat glands. Hygrophotographical studies. Dermatologica (Basel), 1961, 122, 460-467
- SIVADJIAN, J., VAUTRIN, M., MATGE, H. : Propriétés neuroleptiques et anhidrotiques du tripéridol (R. 2498). Etudes pharmacologiques et hygrophotographiques. Thérapie, 1963-a, 18, 1279-1285
- SIVADJIAN, J. : Action de la chlorpromazine sur l'épilepsie expérimentale et sur la transpiration. Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 1963-b, 143, 377-384
- SIVADJIAN, J., VAUTRIN, M., VAUTRIN-MATGE, H. : Etudes neurophysiologiques sur la sécrétion sudorale. Introduction à l'hydropharmacologie. Thérapie, 1965-a, 20, 1389-1402

- SIVADJIAN, J. : Hygrophotographische Untersuchungen kosmetischer Mittel, insbesondere antihidrotika. Parfümerie und Kosmetik, 1965-b, 46, 162
- SIVADJIAN, J. VAUTRIN, M., MATGE, H. : Studies on the cholinergic and anticholinergic effects by hygrophotographic technique. Hydropharmacology of priamide. Arch. int. Pharmacodyn. Ther., 1965-c, 153, 359-366
- SIVADJIAN, J., VAUTRIN, M., VAUTRIN-MATGE, H. : Action anhidrotique des sels quaternaires dérivés des alcoyl-1 Hydroxy-alcoyl-2 pyrrolidines. C.R. Acad. Sc., 1965-b, 260, 2505-3506
- SIVADJIAN, J., VAUTRIN, M., VAUTRIN-MATGE, H. : Action anidrotique locale comparée de deux anticholinergiques. Thérapie., 1967, 22, 1015-1020
- SIVADJIAN, J. : L'action du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25) sur le conditionnement et la sudation. Thérapie. 1970-a, 25, 813-821
- SONNENSCHNIG, R.R., KOBRIN, H., JANOWITZ, H.D., GROSSMAN, M.I. : Stimulation and inhibition of human sweat glands by intradermal sympathomimetic agents. J. appl. Physiol., 1961, 3, 573-581
- STOUGHTON, R.B., CHIU, F., FRITSCH, W., NURSE, D. : Topical suppression of eccrine sweat delivery with a new anticholinergic agent. J. invest. Dermatol, 1964, 42, 151-155
- SULZBERGER, M.B., HERMANN, F. : The Clinical significance of disturbances in the delivery of sweat. Univ. Chicago Press, 1954
- SUTARMAN, THOMSON, M.L. : A new technique for enumerating active sweat glands in man. J. Physiol. (Lond.) 1952, 117, 51 P-52 P
- TAKAGI, K. NAKAYAMA, T. : Peripheral effector mechanisms of galvanic skin response. Jap. J. Physiol., 1959, 9, 1-7
- TAKAHASHI, Y., : Functional activity of the eccrine sweat glands in the toe-pads of the dog. Tohoku J. exp. Med., 1964, 83, 205-219
- TANEJA, G.C. : Adrenergic sweating in cattle. Nature (Lond.) 1956, 177, 482
- TAYLOR, C.L., BUETTNER, K. : Influence of evaporative forces upon skin temperature dependency of human perspiration. J. appl. Physiol., 1953 6, 113-123
- TAYLOR, J.R., SATO, K., MORRIS, D., DOBSON, R.L. : Variation in sweat gland function during the menstrual cycle. J. invest. Dermatol., 1969, 53, 234-237

- THAYSEN, J.H., SCHWARTZ, I.L. : Fatigue of the sweat glands. J. clin. invest. 1955, 34, 1719-1725
- THOMAS, P.E., KORR, I.M. : Relationship between sweat gland activity and electrical resistance of the skin. J. appl. Physiol., 1957 10, 505-510
- THOULESS, R.H., 1930 cité par Mc CLEARY, R.A. 1950
- VALETTE, G., ROSSIGNOL, P., MARCY, R., REYNAUD, P., MIOCQUE, M., BOULU, R. WEPIERRE, J., WERMUTH, G., PESEZ, M., MARTEL, J., BELLET, P. Médicaments organiques de synthèse. Collection publiée sous la direction de Léon VELLUZ, Membre de l'Institut. Vol. 4 Masson ed. 1971 - a) pages 77 - 115
b) pages 144 - 190
c) pages 315 - 371
- VAN BEAUMONT, W.R., BULLARD, W.;, BANERJEE, M.R. : Observations on human sweating by resistance hygrometry Dermatol. Digest. 1966, 5, 75-87
- VAN DER VALK, J.M., GROEN, J. : Electrical skin resistance of the skin during induced emotional stress. Psychosom. Med., 1950, 12, 303-314
- VAN GASSELT, H.R.M., VIERHOUT, R.R. : Registration of the insensible perspiration of small quantities of sweat. Dermatologica (Basel), 1963, 127, 255-259
- VERAGUTH, O. 1907-1908 cité par BLOCH 1965 et par NEUMANN et BLANTON 1970
- VIGOUROUX, R., 1888 cité par PROUT et al, 1965 et par NEUMANN et BLANTON 1970
- WADA, M., TAKAGAKI, T. : A simple and accurate method for detecting the secretion of sweat. Tohoku. J. exp. Med., 1948, 49, 284
- WADA, M. : Sudorific action of adrenalin on the human sweat glands and determination of their excitability, Science Wash. D.C. 1950, 111, 376-377
- WADA, M., ARAI, T., TAKAGAKI, T., NAKAGAWA, T. : Axon reflex mechanism in sweat responses to nicotine, acetylcholine and sodium chloride. J. appl. Physiol. 1952, 4, 745-752
- WALLER, A.D. : Concerning emotive phenomena. II. Periodic variations of conductance of the palm of the hand. Proc. R. Soc. Lond. Ser. B. Biol. Sci. 1919, 1920, 91, 17-32

- WARNDORFF, J.A. : The response of the sweat gland to acetylcholine in atopic subjects. Br. J. Dermatol. 1970, 83, 306-311
- WARNDORFF, J.A., NEEFS, J. : A quantitative measurement of sweat production after local injection of adrenalin. J. invest. Dermatol. 1971, 56, 384-386
- WARNDORFF, J.A. : The response of the sweat glands to B - adrenergic stimulation. Br. J. Dermatol., 1972, 86, 282-285
- WEBB, P., GARLINGTON, L.N., SCHWARZ, M.J. : Insensible weight loss at high skin temperatures. J. appl. Physiol., 1957, 11, 41-44
- WEINER, J.S., HELLMAN, K. : The sweat glands. Biol. Rev. Camb. 1960, 35 141-186
- WELLS, F.L., FORBES, A., 1911 cité par Mc CLEARY, R.A. 1950,
- WILCOTT, R.C. : Correlation of skin resistance and potential. J. comp. physiol. Psychol., 1958-a, 51, 691-696
- WILCOTT, R.C. : Effects of local blood removal on skin resistance and potential. J. comp. physiol. Psychol., 1958-b, 51, 295-300
- WILCOTT, R.C. : On the role of the epidermis in the production of skin resistance and potential. J. comp. physiol. psychol. 1959, 52, 642-649
- WILCOTT, R.C. : Palmar skin sweating vs. palmar skin resistance and skin potential. J. comp. physiol. psychol., 1962, 55, 327-331
- WILCOTT, R.C. : Arousal sweating and electrodermal phenomena. Psychol. Bull., 1967, 67, 58-72
- WILKINS, R.W., NEWMAN, H.W., DOUPE, J. : The local sweat response to paradic stimulation. Brain., 1938, 61, 290-297
- WILKINSON, R.D., ELIE, J.D., MIOT, M.J. and WAKKARY, J.A. Autoimmunity to human sweat. I. Demonstration of Antigens in sweat reactive with autologous and homologous sera. J. invest. Dermatol. 1971, 57, 401-406
- WILSON, W.C. : Some aspects of sweat secretion in man. with special reference to the action of pilocarpine. Brain, 1934, 57, 422-442

TABLE DES MATIERES

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>CHAPITRE 1 : GENERALITES</u>	3
I - Origine de la conductivité électrique cutanée	3
II - Méthodes d'évaluation de la sécrétion sudorale non fondées sur la conductivité électrique cutanée	5
<u>CHAPITRE 2 : ETUDE DES ANTICHOLINERGIQUES</u>	10
I - Pharmacologie de la sécrétion sudorale	10
II - Mise au point de la méthode	14
III - Méthode appliquée à l'étude des anticholinergiques	31
IV - Résultats obtenus	-
V - Discussion	41
<u>CHAPITRE 3 : ETUDE DES TOPIQUES ANHIDROTIQUES</u>	43
I - Mécanisme d'action des topiques anhidrotiques	43
II - Mise au point de la méthode	44

	Pages
III - Méthode appliquée à l'étude des topiques anhidrotiques	47
IV - Résultats obtenus	51
V - Discussion	67
 CHAPITRE 4 : ETUDE DES PSYCHOLEPTIQUES	 71
I - La réaction psychogalvanique	71
II - Mise au point de la méthode	73
III - Méthode appliquée à l'étude des psy- choleptiques	93
IV - Méthodes annexes	97
V - Résultats obtenus	98
VI - Discussion	111
 <u>CONCLUSION</u>	 126
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 128

